



Estimation de la fonction d'entrée en tomographie par émission de positons dynamique : application au fluorodesoxyglucose

Camille Juvie

► To cite this version:

Camille Juvie. Estimation de la fonction d'entrée en tomographie par émission de positons dynamique : application au fluorodesoxyglucose. Autre [cond-mat.other]. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA112303 . tel-00966453

HAL Id: tel-00966453

<https://theses.hal.science/tel-00966453>

Submitted on 26 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Comprendre le monde,
construire l'avenir®



UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE : STITS
Laboratoire : CEA/DSV/I2BM/SHFJ

DISCIPLINE : Physique

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 06/12/2013

par

Camille Juvie

ESTIMATION DE LA FONCTION D'ENTREE EN TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS DYNAMIQUE

-

APPLICATION AU FLUORODESOXYGLUCOSE

Directeur de thèse :

Michel BOTTLAENDER

Ingénieur-chercheur, CEA, Gif-sur-Yvette

Composition du jury :

Président du jury :

Rapporteurs :

Examineur :

Invité :

Régine TREBOSEN

Michèle ALLARD

Dimitris VISVIKIS

Paolo ZANOTTI-FREGONARA

Renaud MAROY

Ingénieur-chercheur, CEA, Orsay

PU-PH, CHU de Bordeaux

Directeur de recherche, INSERM, Brest

MCU-PH, université de Bordeaux Segalen

Ingénieur-chercheur, CEA, Orsay

RÉSUMÉ

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie fonctionnelle, utilisée en particulier lors du développement de nouveaux médicaments et pour imager les tumeurs. En TEP, l'estimation de la concentration plasmatique artérielle d'activité du traceur non métabolisé (nommée « fonction d'entrée ») est nécessaire pour l'extraction des paramètres pharmacocinétiques. Ceux-ci permettent de quantifier le comportement du traceur dans les tissus, ou plus précisément le traitement du traceur par les tissus.

Cette thèse constitue une contribution à l'étude de la fonction d'entrée, par l'élaboration d'une méthode d'estimation de la fonction d'entrée peu invasive à partir des images TEP et de prélèvements veineux. L'exemple du traceur FDG (analogue du glucose) dans le cerveau humain a été choisi.

La méthode proposée repose sur la modélisation compartimentale de l'organisme : elle déconvolue le modèle à trois compartiments utilisé pour le FDG. L'originalité de la méthode repose sur trois points : l'utilisation d'un grand nombre de régions d'intérêt ; l'utilisation d'un grand nombre de jeux de trois régions d'intérêt différentes ; une estimation itérative.

Pour la validation de la méthode, un soin particulier a été porté à la simulation d'images TEP (simulation d'acquisition, reconstruction, corrections) de plus en plus réalistes, depuis une image simple simulée avec un simulateur analytique jusqu'à une image la plus proche possible de la réalité, simulée avec simulateur Monte-Carlo. Une chaîne de pré-traitement (segmentation des IRM associés, recalage entre images TEP et IRM et correction de l'effet de volume partiel par une variante de la méthode de Rousset) a ensuite été appliquée à ces images afin d'extraire les cinétiques des régions d'intérêt, données d'entrée de la méthode d'estimation de la fonction d'entrée.

L'évaluation de la méthode sur différentes données, simulées et réelles, est présentée, ainsi que l'étude de la sensibilité de la méthode à différents facteurs tels que les erreurs de segmentation, de recalage, de mesure de l'activité des prélèvements sanguins.

ABSTRACT

Positron Emission Tomography (PET) is a method of functional imaging, used in particular for drug development and tumor imaging. In PET, the estimation of the arterial plasmatic activity concentration of the non-metabolized compound (the "input function") is necessary for the extraction of the pharmacokinetic parameters. These parameters enable the quantification of the compound dynamics in the tissues.

This PhD thesis contributes to the study of the input function by the development of a minimally invasive method to estimate the input function. This method uses the PET image and a few blood samples. In this work, the example of the FDG tracer is chosen.

The proposed method relies on compartmental modeling : it deconvolutes the three-compartment-model. The originality of the method consists in using a large number of regions of interest (ROIs), a large number of sets of three ROIs, and an iterative process.

To validate the method, simulations of PET images of increasing complexity have been performed, from a simple image simulated with an analytic simulator to a complex image simulated with a Monte-Carlo simulator. After simulation of the acquisition, reconstruction and corrections, the images were segmented (through segmentation of an IRM image and registration between PET and IRM images) and corrected for partial volume effect by a variant of Rousset's method, to obtain the kinetics in the ROIs, which are the input data of the estimation method.

The evaluation of the method on simulated and real data is presented, as well as a study of the method robustness to different error sources, for example in the segmentation, in the registration or in the activity of the used blood samples.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	5
Abstract	7
Acronymes	13
Glossaire	15
Introduction	17
I. Contexte et problématique	19
I.1. La tomographie par émission de positons (TEP)	19
I.1.1. Présentation de la TEP	19
I.1.2. Fonctionnement de la TEP, de l'injection à l'image	24
I.1.3. Analyse d'images	50
I.1.4. Traceurs radioactifs pour la TEP	52
I.2. Pharmacocinétique et modélisation compartimentale	56
I.2.1. La pharmacocinétique	56
I.2.2. Modélisation compartimentale	57
I.3. Méthodes d'estimation de la fonction d'entrée	70
I.3.1. Allure de la fonction d'entrée	70
I.3.2. La référence : les prélèvements artériels	71
I.3.3. Des prélèvements sanguins plus aisés : veineux et veineux ar- tériels	73
I.3.4. Fonction d'entrée mesurée dans l'image (IDIF)	74
I.3.5. Fonction d'entrée standardisée (PBIF)	76
I.3.6. Estimation par des méthodes mathématiques	77
I.3.7. Conclusion	81

II. Estimation de la fonction d'entrée : méthode IM-SIME	83
II.1. Principe	83
II.2. Les étapes de IM-SIME	86
II.2.1. Données d'entrée	86
II.2.2. Etape (E1) : Construction des jeux de TTACs	88
II.2.3. Etape (E2) : Tri des jeux	88
II.2.4. Etape (E3) : Déroulement d'une itération	90
II.2.5. Critère d'arrêt de IM-SIME	96
II.3. Choix du minimiseur	96
II.3.1. Quelques algorithmes de résolution des moindres carrés pondérés non linéaires	97
II.3.2. Inconvénients des moindres carrés pondérés non linéaires et remèdes	101
II.3.3. Notre choix	103
II.4. Essais d'amélioration de la structure de la méthode IM-SIME	107
II.4.1. Divers	107
II.4.2. Initialisations	107
II.4.3. Avec plus d'organes par jeu	109
II.5. Estimation du bruit dans les TTACs	112
II.5.1. Définition du bruit	113
II.5.2. Modélisation de l'écart-type du bruit	113
II.5.3. Validation de la formule de bruit	114
III. Validation de la méthode IM-SIME	127
III.1. Données utilisées pour la validation	128
III.1.1. Simulation de données	128
III.1.2. Images réelles	146
III.2. Validation sur les différentes données	147
III.2.1. Facteurs de mérite	147
III.2.2. Implémentation de SIME	149
III.2.3. Cinétiques simples : étude de la sensibilité de IM-SIME au bruit et comparaison de méthodes	150
III.2.4. Images simulées avec ASIM et reconstruites analytiquement	156
III.2.5. Images simulées avec ASIM et reconstruites itérativement	166
III.2.6. Images simulées avec Gate	169
III.2.7. Conclusion sur les images simulées	171
III.2.8. Images réelles	171
III.2.9. Conclusion sur l'évaluation de la méthode	176
Conclusion générale et perspectives	179
A. Le cerveau	183
B. Résultat complémentaire	185

ACRONYMES

- ¹⁸F-FDG** fluorodésoxyglucose 54
- 3DRP** re-projection 3D 39
- AMM** autorisation de mise sur le marché 54
- BHE** barrière hémato-encéphalique 52
- ECG** électrocardiogramme 21
- EEG** électroencéphalogramme 21
- EVP** effet de volume partiel 47
- FBP3D** rétroprojection tridimensionnelle filtrée 39
- FOV** champ de vue ("field of view") 33
- IRMf** imagerie par résonance magnétique fonctionnelle 21
- lcr** liquide céphalo-rachidien 183
- MEG** magnétoencéphalogramme 21
- ROI** région d'intérêt 47
- TDM** tomodensitométrie 21
- TEMP** tomographie d'émission monophotonique 21
- TEP** tomographie par émission de positons 19

GLOSSAIRE

analogue espèce chimique qui ne diffère d'une autre espèce chimique que par le remplacement d'un atome ou d'un groupe d'atomes par un autre, et qui présente des propriétés physicochimiques et biologiques voisines [1]. 54

cyclotron accélérateur de particules utilisé pour produire les isotopes radioactifs. 21

diffusion Compton voir **effet Compton**. 28

diffusion Rayleigh mode de diffusion des ondes, par exemple électromagnétiques ou sonores, dont la longueur d'onde est beaucoup plus grande que la taille des particules diffusantes. On parle de diffusion élastique, car cela se fait sans variation d'énergie, autrement dit l'onde conserve la même longueur d'onde [2]. 137

effet Compton diffusion inélastique d'un photon sur un électron d'un atome. Au cours du processus l'électron est éjecté de l'atome qui est donc ionisé, et le photon perd de l'énergie et est dévié. 15

effet photoélectrique absorption d'un photon par un atome qui émet alors un électron. 29

IDIF fonction d'entrée mesurée dans l'image (image-derived input function). 74

imagerie moléculaire On regroupe sous ce terme toutes les modalités qui permettent la visualisation, la caractérisation et la mesure in vivo de processus biologiques au niveau moléculaire et cellulaire. 22

ischémie diminution de l'apport sanguin artériel à un organe. Cette diminution entraîne essentiellement une baisse de l'oxygénation des tissus de l'organe en dessous de ses besoins (hypoxie) et la perturbation, voire l'arrêt, de sa fonction. 19

myocarde tissu musculaire du cœur. 19

métabolisme transformations moléculaires et énergétiques au niveau des cellules. 16

métabolite petit composé utilisé pour ou produit par le **métabolisme**. Le glucose est un métabolite. Un radiotraceur peut être métabolisé dans l'organisme et ainsi produire des métabolites. 16

nécrotique qui est nécrosé. La nécrose est un processus d'altération aboutissant à la destruction d'une cellule, d'un tissu organique. 19

PBIF fonction d'entrée estimée à partir d'une fonction d'entrée standardisée, établie à partir d'une base de données de fonctions d'entrée (population-based input function). 76

pseudo-anévrisme petite poche de sang communiquant avec une artère ou une cavité cardiaque et secondaire à la rupture de la paroi de ces dernières. Le sang est alors contenu par les structures adjacentes. Il se distingue de l'anévrisme, dilatation localisée de la paroi d'une artère aboutissant à la formation d'une poche de taille variable, pour lequel la paroi reste intacte. 72

radiométabolite **métabolite** radioactif. 63

rapport de branchement d'une voie de désintégration radioactive : probabilité que la désintégration ait lieu selon cette voie parmi toutes les voies de désintégration possibles. 25

sclérose durcissement pathologique d'un organe ou d'un tissu. 72

sepsis infection générale grave de l'organisme par des germes pathogènes. 72

spline fonction définie par morceaux par des polynômes. 71

thrombose artérielle formation d'un caillot dans une artère qui va provoquer l'interruption du flux sanguin en aval. 72

INTRODUCTION

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie fonctionnelle utilisée entre autres en oncologie, en cardiologie et en neurologie. Elle consiste à injecter à un patient un traceur radioactif émetteur de positons puis à observer, au moyen d'une caméra spécifique, le devenir de ce traceur dans l'organisme. Le traceur est spécifique d'une cible précise qu'on cherche à étudier : la TEP est par exemple utilisée pour détecter des tumeurs. Lorsque des positons sont émis par le traceur, ils s'annihilent presque instantanément avec des électrons en émettant des photons qui sont détectés par la caméra TEP. Des algorithmes mathématiques permettent ensuite, à partir de la distribution des photons détectés, de remonter aux lieux d'annihilations et donc à la distribution du traceur dans l'organisme – ce qui permet par exemple de localiser des tumeurs si on utilise un traceur ayant une forte affinité pour les tumeurs.

La TEP est une méthode quantitative, dans le sens où elle permet de reconstruire une image 4D de la distribution d'activité dans l'organisme en fonction du temps, en Bq/cc. Cependant, cette image ne permet pas de quantifier la fonction biologique étudiée. Pour ce faire, on utilise une modélisation de l'organisme en différents compartiments dans lesquels le traceur a un comportement homogène : c'est la "modélisation compartimentale". La fonction biologique est alors caractérisée par les vitesses d'échange du traceur entre ces différents compartiments. Pour accéder à ces vitesses d'échange à partir de l'image fournie par l'acquisition TEP, une connaissance est primordiale, c'est celle de la concentration d'activité du traceur non métabolisé dans le plasma artériel. Cette concentration d'activité est nommée "fonction d'entrée" du modèle à compartiments.

La méthode de référence pour l'obtenir consiste à prélever des échantillons de sang artériel chez le sujet subissant l'examen, mais cette méthode a de nombreux inconvénients : elle est en particulier douloureuse, si bien qu'elle ne peut être appliquée en routine clinique. D'autres méthodes ont été proposées pour l'estimation de la fonction d'entrée, par exemple à partir de l'extraction de la concentration d'activité dans l'image de structures sanguines, ou via une base de connaissance, mais toutes présentent des inconvénients.

Une méthode peu invasive, potentiellement applicable à de nombreux traceurs, utilisant les courbes de la concentration d'activité en fonction du temps dans des régions de l'organisme et quelques prélèvements sanguin, a été proposée : la méthode SIME. Cette méthode présente cependant une grande variabilité dans ses résultats.

Nous proposons dans ce travail de thèse une amélioration de la méthode SIME, en l'appliquant à des examens du cerveau humain avec le traceur $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ (un analogue du glucose), le traceur le plus utilisé en TEP.

Dans un premier chapitre, nous présentons la TEP et la modélisation compartimentale, ainsi que les méthodes d'estimation de la fonction d'entrée existantes, dont la méthode SIME. Dans un deuxième chapitre, nous présentons la méthode proposée, nommée IM-SIME, qui améliore SIME en effectuant un grand nombre d'estimations de la fonction d'entrée sur différents jeux de courbes provenant de nombreuses régions du cerveau, ainsi qu'en utilisant un processus itératif. Le troisième chapitre est consacré à l'évaluation de la méthode proposée. Cette évaluation est essentiellement réalisée avec des données simulées : dans une première partie, nous présentons la simulation de ces données, puis dans une deuxième partie nous présentons les résultats de la méthode sur ces données.

En début de manuscrit, une liste d'acronymes et un glossaire de termes utilisés dans ce travail sont présentés. Les mots y figurant sont écrits en caractères gras dans le corps du texte.

CHAPITRE I

CONTEXTE ET PROBLÉMATIQUE

I.1. La tomographie par émission de positons (TEP)

I.1.1. Présentation de la TEP

La **tomographie par émission de positons (TEP)** est une méthode d'imagerie médicale. Elle est utilisée en routine clinique (c'est-à-dire qu'un médecin peut prescrire un examen **TEP** à un de ses patients) et en recherche biomédicale, pour l'étude de certaines pathologies et pour le développement de nouveaux médicaments. Ses domaines d'application sont divers : cancérologie, cardiologie, psychiatrie, neurologie...

Contrairement au scanner à rayons X ou à l'IRM, la TEP n'est pas une méthode d'imagerie anatomique mais une méthode d'imagerie fonctionnelle. Cela signifie qu'elle fournit des informations sur le fonctionnement de l'organisme plutôt que sur sa composition chimique.

Le principe de la tomographie par émission de positons est d'injecter un traceur radioactif émetteur de positons à l'individu subissant l'examen, et d'étudier au moyen d'une caméra adaptée le devenir de ce traceur dans l'organisme. La caméra ressemble à un scanner ou à un IRM ; elle est constituée d'une couronne de détecteurs entourant le patient allongé sur un lit et détectant les photons créés lors de l'annihilation des positons émis par le traceur, ce qui permet de remonter à la position des annihilations. On obtient alors une image en trois dimensions de la répartition de ces annihilations et donc de la concentration du traceur dans l'organisme au cours du temps (voir fig. I.1).

I.1.1.1. Domaines d'utilisation de la TEP

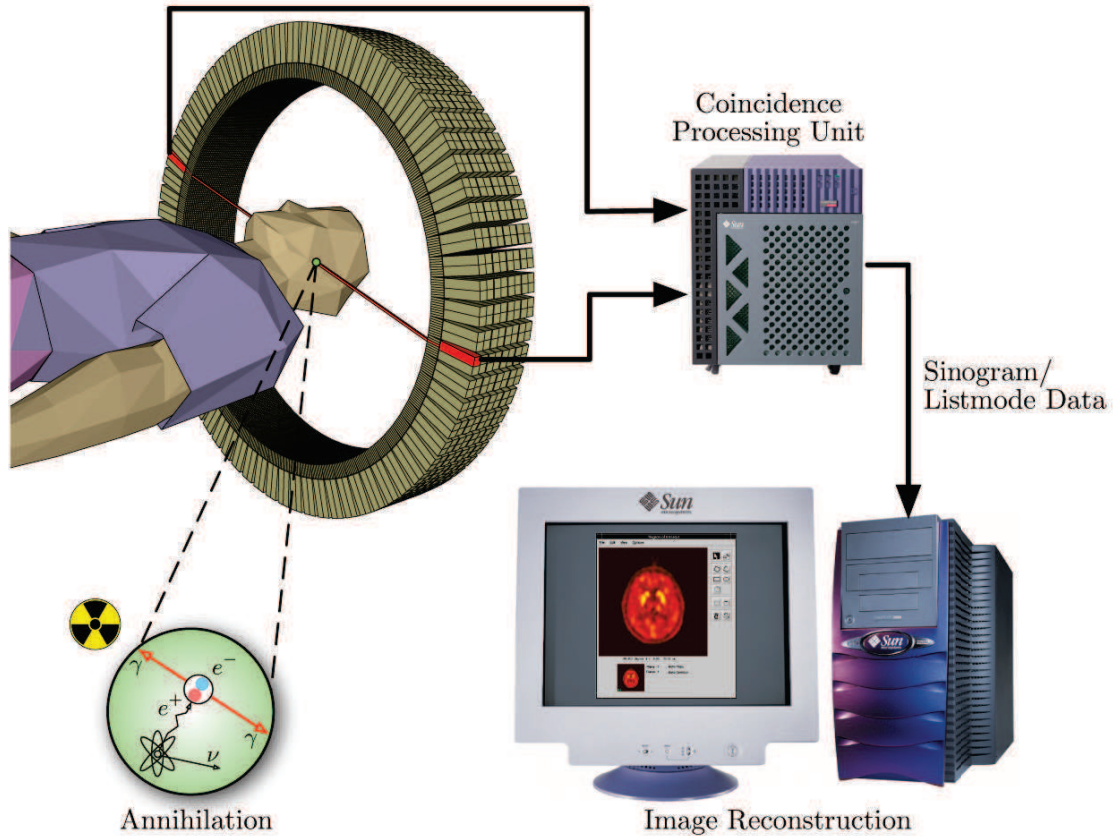
La TEP permet de visualiser et d'étudier quantitativement le fonctionnement des organes, des tissus, des cellules, et même l'expression des gènes.

En clinique, elle permet d'affiner un diagnostic ou de suivre l'efficacité d'un traitement. Nous allons en donner quelques exemples.

En cardiologie, elle est utilisée lors d'une **ischémie** myocardique, par exemple suite à un infarctus, pour déterminer si le **myocarde** est viable ou **nécrotique**.

En oncologie, elle sert à [3]

Figure I.1 – Schéma de principe de la TEP : Après injection du traceur radioactif, celui-ci émet des positons qui, après un court trajet dans la matière, s'annihilent ("Annihilation") en émettant deux photons opposés ; ceux-ci sont détectés par la couronne de détecteurs, puis les données sont traitées par un circuit électronique pour déterminer quels photons proviennent du même positon ("Coincidence Processing Unit"). Les informations sont alors stockées sous forme de liste (Listmode Data) ou sous un format spécial ("Sinogram Data"), à partir desquels l'image des lieux d'annihilation est reconstruite ("Image reconstruction"). Source : Wikipedia



- identifier de manière précoce la maladie ;
- différencier lésions malignes et bénignes ;
- examiner tout l'organisme à la recherche de métastases ;
- déterminer l'efficacité du traitement.

En neurologie, elle permet entre autres de

- cartographier et quantifier in vivo les différents récepteurs, neurotransmetteurs, enzymes ou types de neurones dans le cerveau [4], en marquant des ligands se liant spécifiquement à ces cibles ;
- étudier des maladies neurodégénératives ;
- déceler et de localiser les lésions cérébrales qui causent l'épilepsie ;
- entreprendre la cartographie fonctionnelle du cerveau [5].

Pour le développement de nouveaux médicaments, elle permet de [3,6]

- fournir une caractérisation de la maladie in vivo ;

- quantifier, en utilisant une forme radioactive du médicament, les cibles du médicament pour déterminer le bon dosage à utiliser ensuite ;
- caractériser le comportement au cours du temps du médicament, sa durée d'action [7] ;
- vérifier que le médicament modifie bien le processus biologique voulu, au moyen d'études effectuées après le traitement.

I.1.1.2. Inconvénients et avantages de la TEP

I.1.1.2.a. Inconvénients

Les inconvénients de la TEP sont

- son coût : le coût de la caméra, ainsi que, lors d'utilisation pour des recherches comportant le développement de nouveaux traceurs, le coût de la présence d'un **cyclotron** à proximité (nécessaire à cause de la courte demi-vie des isotopes), des laboratoires de synthèse rapide des traceurs, des nombreuses équipes spécialisées nécessaires ;
- l'exposition à la radioactivité pour les patients et le personnel médical ;
- la faible résolution spatiale et temporelle des caméras ;
- le bruit non négligeable dans les images reconstruites.

I.1.1.2.b. Avantages de la TEP par rapport aux autres méthodes d'imagerie

Les principales méthodes d'imagerie fonctionnelle sont, outre la TEP, la **tomographie d'émission monophotonique (TEMP)** (méthode d'imagerie semblable à la TEP mais utilisant des isotopes produisant un photon au lieu d'un positon) et l'**imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)**. Les autres protocoles IRM, tels que l'IRM de perfusion ou de diffusion, sont stricto sensu des méthodes d'imagerie anatomique, à part l'IRM moléculaire, qui utilise des produits de contraste (visibles en IRM) couplés à des traceurs spécifiques d'une cible biologique, comme en TEP. Cette méthode en est à ses débuts, nous n'en parlerons pas ici. On peut citer également comme méthodes d'imagerie fonctionnelle les méthodes de mesure du potentiel électrique (**électrocardiogramme (ECG)**, **électroencéphalogramme (EEG)**, **magnétoencéphalogramme (MEG)**), l'imagerie optique (à l'aide de traceurs fluorescents ou bio-luminescents), l'imagerie spectroscopique proche infra-rouge.

Les principales méthodes d'imagerie anatomique sont les radiographies, la **tomodensitométrie (TDM)** (scanner à rayons X), l'IRM anatomique, l'imagerie par ultrasons.

Avantages des méthodes d'imagerie fonctionnelle sur les méthodes d'imagerie anatomique

Informations sur le fonctionnement de l'organisme

Les méthodes d'imagerie fonctionnelle fournissent des informations sur le fonctionnement de l'organisme, pour certaines jusqu'au niveau des transformations moléculaires et énergétiques à l'échelle cellulaire (le métabolisme) : on parle alors d'**imagerie moléculaire**. Par exemple, l'IRMf, comme la TEP, permet de déterminer quelles aires du cortex sont mises en jeu dans l'accomplissement d'une tâche mentale ou physique déterminée.

Diagnostic plus précoce

Les changements dans le métabolisme intervenant en amont des changements anatomiques, les méthodes d'imagerie fonctionnelle comme la TEP permettent un diagnostic et donc un traitement plus précoce des dommages liés à une pathologie, par rapport aux méthodes d'imagerie anatomique, en détectant les changements métaboliques avant le début des changements anatomiques et l'apparition des symptômes. La TEP permet ainsi de déceler les tumeurs cancéreuses à une étape plus précoce que les méthodes d'imagerie anatomique et, contrairement à elles, de déterminer avec précision si une tumeur est de nature bénigne ou maligne. Elle permet de détecter la maladie d'Alzheimer trois ans avant les autres méthodes [3] et cinq ans avant les symptômes [8] ; elle permet de détecter la maladie d'Huntington sept ans avant les symptômes [9].

Évaluation du traitement

La TEP permet également de différencier une tumeur maligne d'une tumeur nécrosée, ce qui fournit une évaluation rapide et précise de la réponse thérapeutique à un traitement.

Avantages de la TEP par rapport aux autres méthodes d'imagerie fonctionnelle

Étude de tout le corps

La TEP permet d'imager le corps entier, contrairement à l'ECG, l'EEG, le MEG qui sont restreints à certaines parties du corps (cœur ou cerveau) et à l'IRMf qui est utilisé pour le cerveau uniquement. Contrairement à la TEP, l'imagerie optique et l'imagerie spectroscopique proche infra-rouge ne peuvent imager que des zones très proches de la surface de la peau.

Grande variété de traceurs

Surtout, l'**IRMf** et l'imagerie spectroscopique proche infra-rouge ne peuvent imager que le flux sanguin, tandis que la TEP, qui utilise des isotopes radioactifs qui sont des "briques du vivant" (C, O, N, F), permet de former une grande variété de traceurs facilement incorporables dans des molécules biologiques. Les fluorophores utilisés en imagerie optique sont de grosses molécules ne permettant donc pas de suivre de petits composés. Or seuls de petits composés peuvent rentrer dans le cerveau.

Grande sensibilité

Par rapport à la **TEMP**, la TEP est 100 à 1000 fois plus sensible [10] ; elle est capable de détecter et de quantifier des concentrations en traceur de l'ordre de la picomole par gramme. Elle permet ainsi de détecter de manière très sensible des accumulations de traceurs dans des lésions de petite taille. De plus, on peut ainsi véritablement l'utiliser avec des doses "traceuses" sans affecter la santé ni le métabolisme (donc le processus qu'on étudie), même avec des substances comme la cocaïne.

La TEP est donc une méthode actuellement irremplaçable pour l'imagerie moléculaire.

I.1.1.3. La TEP hier et aujourd'hui

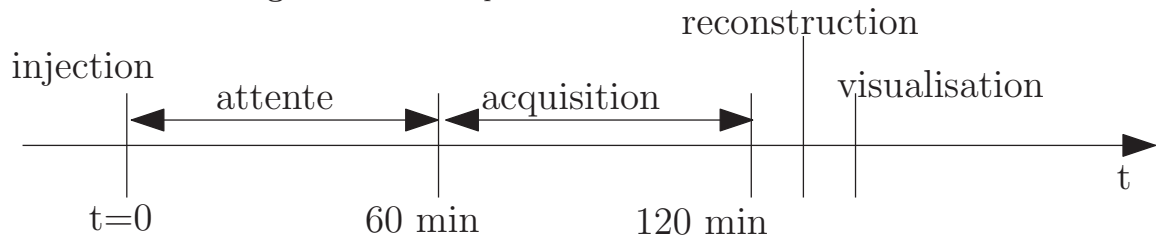
La TEP a été développée [11–15] pour des recherches scientifiques sur le cerveau et le cœur. Dans les années 1950, la première acquisition clinique d'une image obtenue grâce à la détection en coïncidences de photons produits par un traceur émetteur de positons est effectuée ; ce n'est encore qu'une méthode d'imagerie planaire, avec seulement deux détecteurs. Le "T" de la TEP, la tomographie (reconstruction de coupes d'un volume à partir de plusieurs mesures à l'extérieur de ce volume) est implémenté dans les années 1970.

Actuellement, trois entreprises principales se partagent le marché des caméras TEP : Philips, Siemens et GE. Depuis les années 2000, elles fournissent des caméras TEP couplées à des scanners **TDM**. Ces machines bimodalités sont désormais la norme pour l'utilisation clinique.

La prochaine grande étape dans le développement de la TEP est le couplage d'une caméra TEP avec un IRM, ce qui permettra de visualiser simultanément le devenir de molécules biologiques par la TEP et des processus physiques par l'IRM. Les premiers TEP/IRM commencent à arriver dans les laboratoires de recherche.

Nous allons détailler dans le paragraphe suivant (§I.1.2) le cœur de la TEP, de l'injection du traceur jusqu'à la reconstruction de l'image. L'analyse des images produites sera présentée en §I.1.3. Enfin le paragraphe I.1.4 présentera quelques traceurs utilisés en clinique et en recherche.

Figure I.2 – Exemple de déroulement d'un examen TEP.



I.1.2. Fonctionnement de la TEP, de l'injection à l'image

Les étapes d'un examen TEP, de l'injection à l'image, sont les suivantes (voir fig. I.2) :

1. administration d'un traceur radioactif au patient, souvent au moyen d'une injection intraveineuse instantanée ("bolus"),
2. attente pendant que le traceur se propage dans l'organisme jusqu'à ses cibles, par exemple pendant une heure (le temps dépend du traceur utilisé), pour des examens statiques cliniques ; en cas d'étude dynamique, par exemple lorsqu'on s'intéresse à la fonction d'entrée, on débute généralement l'acquisition au moment de l'injection ;
3. acquisition TEP, qui dure généralement de 20 à 60 minutes : le patient est allongé sur le lit de la caméra. Le lit peut rester fixe (par exemple avec l'anneau de la caméra autour de la tête du patient pour un examen cerveau) ou se déplacer pas à pas à l'intérieur de la caméra pour un examen "corps entier" (de l'aine à la base du crane), utilisé par exemple pour une recherche de métastases. Si une acquisition anatomique de transmission (voir I.1.2.3.c) est effectuée, elle se déroule aussi à ce moment ;
4. reconstruction et correction de l'image 3D ;
5. visualisation de l'image avec un logiciel montrant des coupes de l'image de concentration d'activité dans les trois dimensions. Dans le cas d'une étude dynamique, on découpe la durée de l'acquisition en plusieurs séquences ("frames") et on obtient une image 3D par frame. On peut alors tracer pour des régions choisies des courbes de concentration d'activité en fonction du temps.

La dose de radioactivité qui est injectée au patient est calculée en fonction de son poids, son âge etc. L'activité injectée est de l'ordre de 150-450 MBq ; la dose efficace reçue est de l'ordre de 5 mSv. À titre de comparaison, une personne vivant en France reçoit une dose annuelle naturelle d'environ 3 mSv [16] ; la dose annuelle de radioactivité artificielle pour un travailleur du nucléaire est limitée à 20 mSv.

Nous allons commencer par détailler ce qui se produit pendant l'acquisition, c'est-à-dire l'émission des positons par le traceur, leur annihilation, la production de paires de photons, leur détection par la caméra TEP.

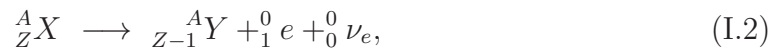
I.1.2.1. Production des particules

I.1.2.1.a. Émission du positon

Les isotopes radioactifs contenus dans le traceur injecté se désintègrent en émettant un positon car ils sont en excès de protons : c'est la radioactivité β^+ . Dans le noyau, un proton est transformé en neutron ; la charge positive est expulsée du noyau sous la forme d'un positon, accompagné d'un neutrino ν_e :



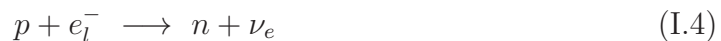
L'équation de désintégration d'un noyau atomique est alors



ce qui donne dans le cas de la désintégration du fluor 18, couramment utilisé :



Remarque : dans certains cas (3% pour le ${}^{18}F$) l'atome ne se désintègre pas par radioactivité β^+ mais un autre processus a lieu : la capture électronique, dans laquelle un proton du noyau est converti en neutron grâce à la capture d'un électron lié appartenant au cortège électronique de l'atome :



avec e_l^- l'électron lié. La probabilité que l'isotope emprunte une voie de désintégration radioactive donnée parmi toutes les voies de désintégration qu'il est susceptible de connaître est nommée le **rapport de branchement** de cette voie. Le rapport de branchement du ${}^{18}F$ par voie β^+ est donc de 97%.

I.1.2.1.b. Annihilation du positon

Le positon émis interagit avec les tissus et perd ainsi son énergie cinétique. Après un parcours de quelques millimètres, il s'annihile avec un électron de la matière, produisant deux photons :



On suppose dans un premier temps que le positon a perdu toute son énergie cinétique et est au repos lors de l'annihilation. L'annihilation produit alors deux photons de 511 keV (rayons gamma) partant dans des directions opposées (voir "Annihilation" dans la fig. I.1).

Pourquoi 511 keV et pourquoi des directions opposées ?

Par conservation de la quantité de mouvement, en supposant que l'électron et le positon sont au repos au moment de l'annihilation, la quantité de mouvement du membre de gauche de l'équation I.5 est nulle, donc celle du membre de droite doit l'être aussi. Les deux photons doivent donc avoir des quantités des mouvement \vec{p} opposées, c'est-à-dire que

$$||\vec{p}_{\gamma_1}|| = ||\vec{p}_{\gamma_2}|| \quad (\text{I.6})$$

et que les deux photons partent à 180° l'un de l'autre.

De plus, par conservation de l'énergie,

$$E_{e^+} + E_{e^-} = E_{\gamma_1} + E_{\gamma_2}. \quad (\text{I.7})$$

Or, pour chaque particule,

$$E^2 = c^2 p^2 + m^2 c^4. \quad (\text{I.8})$$

On obtient :

- pour les photons, comme
 - $m_{\gamma_1} = m_{\gamma_2} = 0$ et
 - $p_{\gamma_1}^2 = p_{\gamma_2}^2$ d'après éq. I.6,
 - $E_{\gamma_1} = E_{\gamma_2} \equiv E_{\gamma}$;
- pour l'électron et le positon, comme
 - $p_{e^+}^2 = p_{e^-}^2 = 0$ et
 - $m_{e^+} = m_{e^-}$,
 - $E_{e^+} = E_{e^-} = m_{e^-} c^2$

En reprenant I.7,

$$2m_{e^-} c^2 = 2E_{\gamma} \quad (\text{I.9})$$

d'où

$$E_{\gamma} = m_{e^-} c^2. \quad (\text{I.10})$$

Avec $m_{e^-} \approx 9.109.10^{-31}$ kg et $c^2 \approx 2.998.10^8$ m/s on obtient bien $E_{\gamma} \approx 511$ keV.

Remarque : En réalité, le positon n'est pas forcément complètement au repos lors de l'annihilation ; si ce n'est pas le cas on a une acolinéarité des deux photons. Cette acolinéarité vaut en moyenne 0.5° [17, 18] (voir fig. I.3). Ce phénomène provoque une perte de résolution spatiale, dépendant du diamètre de la couronne de détecteurs de la caméra : pour une émission au centre du champ de vue, $\Delta d = \sin(\frac{\alpha}{2}) \times \frac{D}{2}$, avec α l'angle d'acolinéarité et D le diamètre de la couronne de détecteurs (voir fig.I.4). La caméra HR+ utilisée dans notre travail (voir §I.1.2.2.e) ayant un diamètre de 82.4 cm, la perte de résolution spatiale au centre de la caméra est de 1.8 mm (calcul en utilisant l'angle moyen d'acolinéarité). Le libre parcours moyen non nul du positon provoque également une perte de résolution spatiale, inférieure au millimètre pour l'isotope ^{18}F .

Figure I.3 – Illustration du libre parcours moyen et de l'acolinéarité, engendrant une perte de résolution spatiale.
Source : [19]

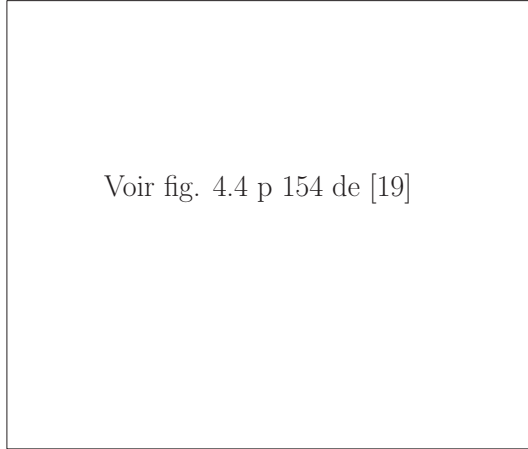
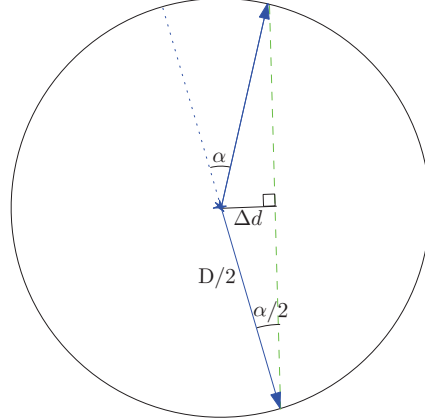


Figure I.4 – Schéma pour le calcul de la perte de résolution spatiale Δd due à l'acolinéarité : $\sin(\frac{\alpha}{2}) = \frac{\Delta d}{D/2}$ d'où $\Delta d = \sin(\frac{\alpha}{2}) \times \frac{D}{2}$.



I.1.2.2. Détection des photons par la caméra

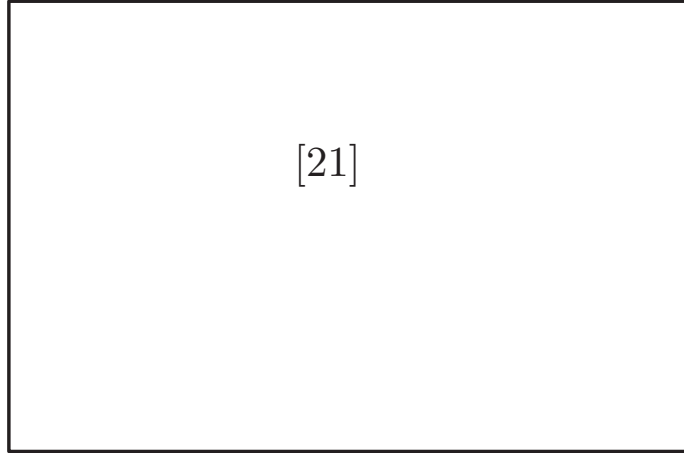
I.1.2.2.a. Description d'une caméra TEP

La caméra est constituée d'une série de couronnes entourant le patient, chaque couronne étant composée de détecteurs (voir fig. I.1). Les détecteurs sont optimisés pour la détection des photons à 511 keV [20]. Un circuit électronique permet d'enregistrer les coïncidences (lorsque deux photons arrivent en même temps sur deux détecteurs). Les coïncidences sont stockées dans une matrice appelée sinogramme, qui sera utilisée pour la reconstruction.

I.1.2.2.b. Principe de la détection

L'objectif de la TEP est de retrouver les positions d'émission des positons, approximées par les positions d'annihilation. Dans ce but, on cherche à détecter les deux photons émis dans des directions opposées lors de l'annihilation. Le circuit électronique de la caméra enregistre pour cela les "coïncidences", c'est-à-dire les détections de deux photons de 511 keV arrivant simultanément sur deux détecteurs. En réalité, la chaîne de détection n'étant pas parfaite, sont enregistrées comme coïncidences les doubles détections se produisant dans une fenêtre en énergie de l'ordre de 15 à 20% autour de 511 keV et dans une fenêtre en temps de l'ordre de quelques nanosecondes. La fenêtre en temps de l'HR+ est de 12 ns. Sur les caméras plus récentes, on peut descendre à 4 ns, mais la fenêtre en temps ne doit pas être trop réduite en raison de la différence de "temps de vol" des photons : leur vitesse étant finie et puisqu'ils n'ont a priori pas la même distance à parcourir jusqu'aux détecteurs ni les mêmes milieux à traverser, ils n'arrivent pas exactement en même temps sur les détecteurs et peuvent avoir quelques nanosecondes d'écart. La fenêtre en temps doit être assez

Figure I.5 – Principe de fenêtre temporelle. Le photon $S1$ ouvre une fenêtre dans laquelle $S2$ est détecté, ce qui forme une coïncidence. En revanche aucune coïncidence n'est détectée dans la fenêtre ouverte par $S3$. Source : [21]



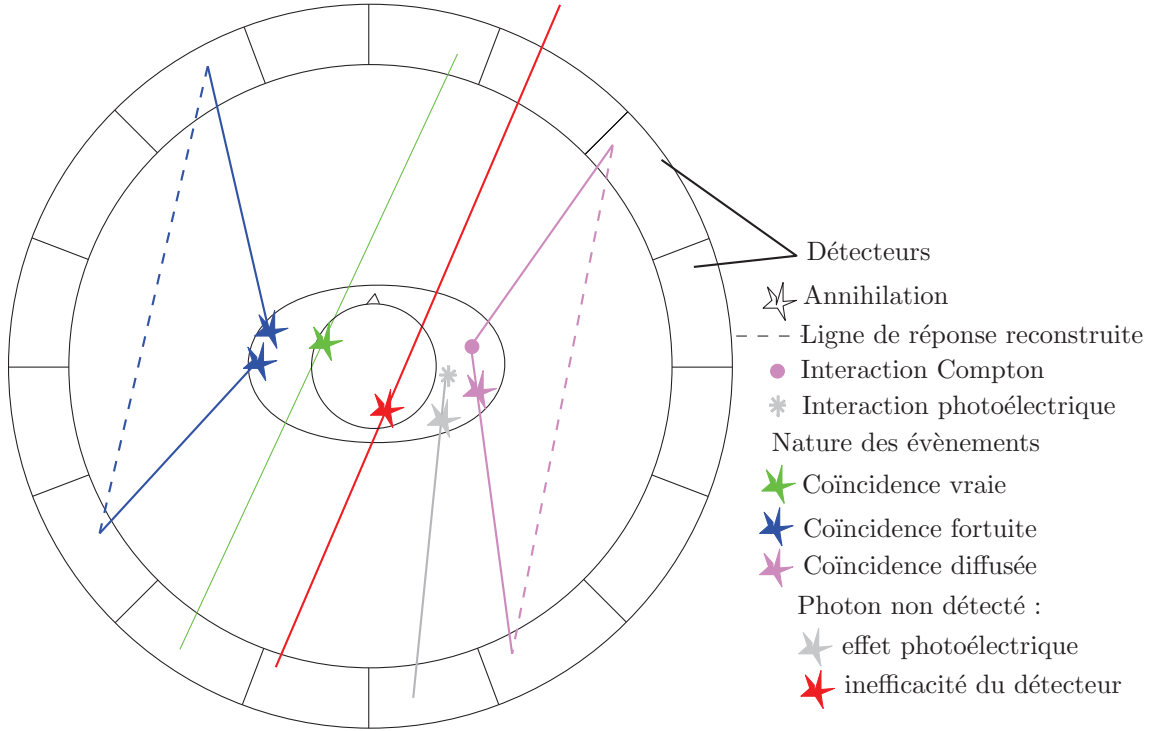
grande pour permettre de les considérer quand même comme en coïncidence. La fenêtre en temps est ouverte lors de l'arrivée d'un photon, tous les photons détectés pendant la durée d'ouverture de la fenêtre sont considérés comme en coïncidence. Pour la caméra HR+ utilisée dans cette thèse, si plus de deux photons (y compris celui qui a provoqué l'ouverture de la fenêtre) sont détectés durant l'ouverture de la fenêtre (coïncidence multiple), la coïncidence est rejetée, c'est-à-dire qu'elle n'est pas prise en compte. Une fois la fenêtre fermée, l'arrivée d'un nouveau photon va déclencher l'ouverture d'une nouvelle fenêtre (voir fig. I.5).

I.1.2.2.c. Nature des évènements parvenant – ou non – aux détecteurs

En plus des vraies coïncidences, de nombreux évènements parasites surviennent, qui brulent considérablement le signal. On peut lister (voir fig. I.6) :

- les coïncidences fortuites (deux photons arrivant en même temps dans des détecteurs mais provenant de deux annihilations différentes) ;
- les photons diffusés (au moins un des deux photons a subi une **diffusion Compton**, ce qui, en plus de lui avoir fait perdre de l'énergie, lui a fait changer de trajectoire ; le lieu d'annihilation ne se trouve alors plus sur la droite reliant les deux détecteurs) ;
- les photons non détectés
 - parce qu'ils sont émis ou diffusés dans une direction ne croisant pas de détecteur (par exemple quand les photons sont émis dans l'axe du tomographe) ;
 - parce qu'ils ont subi trop de diffusions Compton et que leur énergie n'est plus dans la fenêtre de détection des détecteurs ;
 - parce qu'ils ont été absorbés dans le patient par effet photoélectrique ;
 - ou en raison de l'efficacité limitée des détecteurs.

Figure I.6 – Différents types d'événements. Pour la coïncidence fortuite (bleu) : les deux annihilations produisant les photons détectés en coïncidence fortuite produisent bien également chacune un autre photon, à l'opposé de celui dessiné, mais il n'a pas été représenté pour simplifier le dessin.



I.1.2.2.d. Les détecteurs

Composition des détecteurs

Chaque bloc détecteur est constitué d'un ou plusieurs cristaux scintillateurs et d'un ou plusieurs tubes photomultiplicateurs. Une revue [22] décrit entre autres l'évolution de la détection en TEP.

Principes physiques mis en jeu dans la détection par le cristal

Chaque photon entrant dans le détecteur peut interagir avec celui-ci par **effet photoélectrique** et/ou par **effet Compton**.

Lors de l'*effet photoélectrique*, le photon cède toute son énergie au cristal : il est absorbé par un atome qui émet alors un électron.

Lors de l'*effet Compton*, le photon interagit aussi avec un atome qui émet un électron, mais le photon cède seulement une partie de son énergie à l'atome. Il est alors dévié d'un angle θ dont la valeur suit la distribution de probabilité de Klein-Nishina :

$$P(E_\gamma, \theta) = \frac{1}{1 + (E_\gamma/m_e c^2)(1 - \cos \theta)}, \quad (\text{I.11})$$

avec E_γ l'énergie du photon incident. Voir fig. I.7 pour une représentation graphique.

Les électrons émis par les atomes lors de ces interactions vont exciter d'autres électrons du cristal. Les atomes aux électrons excités se dés excitent en émettant de la lumière visible : c'est la scintillation. Cette lumière (photons) est transformée en signal électrique dans le photomultiplicateur (voir fig. I.8). Ce signal électrique a une intégrale proportionnelle à l'énergie déposée par le photon primaire qui est entré dans le détecteur.

Figure I.7 – Distribution de Klein-Nishina donnant la probabilité des valeurs que peut prendre l'angle dont un photon est dévié lors de sa diffusion par un électron, pour différentes énergies du photon incident. En rose, 511 keV. On observe qu'à cette énergie les photons sont peu déviés. Source : Wikipedia

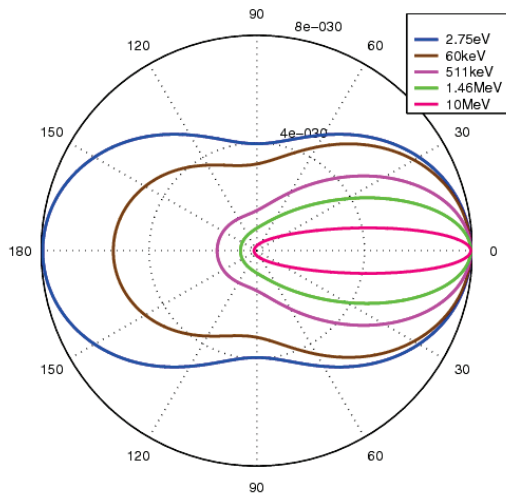


Figure I.8 – Schéma de la détection par le cristal et le photomultiplicateur. Les photons de scintillation produits par le cristal sont collectés et convertis en électrons par la photocathode du photomultiplicateur. Les électrodes du photomultiplicateur amplifient ensuite le signal électronique. Source : [20]

Voir fig. 4 p 7 de [20]

Remarque : Une interaction Compton change la direction du photon : elle peut donc (rarement) le faire ressortir du détecteur, alors qu'il n'a pas déposé toute son énergie. Si l'énergie déposée n'est pas dans la fenêtre en énergie du détecteur, le photon ne sera pas détecté.

Remarque : Pendant qu'un détecteur est en train de détecter un photon, il ne peut pas en détecter un deuxième. Ce phénomène est appelé "temps mort", il engendre un sous-comptage des coïncidences lorsque le nombre de photons incidents est grand. Il y a également un temps mort au niveau du système électronique, qui ne peut détecter qu'une coïncidence à la fois.

Caractéristiques des cristaux

Le cristal scintillateur doit avoir [23] :

- une densité élevée pour que le maximum de photons arrivant dans le détecteur soient détectés ;
- une efficacité de conversion lumineuse importante (nombre de photons de scintillation émis par photon incident), pour avoir une bonne résolution en énergie ;
- un grand nombre d'émission de photons par unité de temps pour réduire le temps mort ;
- une bonne transparence aux photons de scintillation et un photomultiplicateur adapté à la longueur d'onde de ces photons ;
- une faible sensibilité à l'écart de température, une fabrication aisée...

I.1.2.2.e. Caractéristiques de la caméra utilisée dans la suite

La caméra utilisée dans notre travail (chapitres II et III) est la caméra TEP ECAT EXACT HR+ de Siemens [24, 25] (voir fig. I.9). Elle est constituée de quatre couronnes de 82.4 cm de diamètre (voir fig. I.10). Le champ de vue axial est de 15.5 cm. Chaque couronne est divisée en 72 blocs de détecteurs, chaque bloc étant constitué d'une matrice de 8×8 cristaux auxquels sont accolés 4 photomultiplicateurs (un pour 4×4 détecteurs) (voir fig. I.11). HR+ est donc constituée de $4 \times 8 = 32$ anneaux de détecteurs, chaque anneau étant constitué de $72 \times 8 = 576$ détecteurs. Le système de blocs permet d'améliorer la résolution spatiale : une résolution élevée demande des cristaux petits, mais comme la taille des photomultiplicateurs ne peut pas être trop réduite, on relie plusieurs cristaux à un seul photomultiplicateur. Les cristaux sont composés de germanate de bismuth (BGO), matériau très dense donc arrêtant un grand nombre de photons. Ils mesurent chacun $4.04 \times 4.39 \times 30$ mm³. Le circuit électronique est commun à tout le bloc, ainsi si un photon commence à déposer de l'énergie dans un cristal puis passe dans un autre cristal du même bloc par effet Compton et continue à y déposer de l'énergie, la somme totale des énergies déposées est prise en compte (voir fig. I.11). Ce procédé engendre une erreur sur la localisation du photon incident : son lieu de détection est calculé comme le barycentre des énergies déposées dans les différents cristaux du bloc, alors que considérer seulement le lieu de la première interaction dans le premier cristal serait plus juste – mais la résolution en temps des détecteurs est trop basse pour avoir accès à cette information.

I.1.2.3. Obtention de l'image par reconstruction

I.1.2.3.a. Format des données : le sinogramme

Les coïncidences sont stockées dans une matrice dont chaque élément (ou "bin") correspond à une "ligne de réponse" (ligne, ou plutôt tube polyédrique, reliant une paire de détecteurs - abrégé en "LOR" pour "line of response"). La valeur de cet élément est le nombre de coïncidences enregistrées par cette paire de détecteur. Dans

Figure I.9 – Photographie de la caméra ECAT EXACT HR+. Source : Wikipedia



Figure I.10 – Schéma de la caméra HR+.

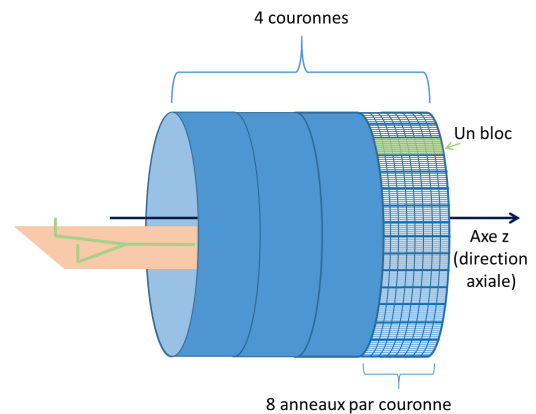
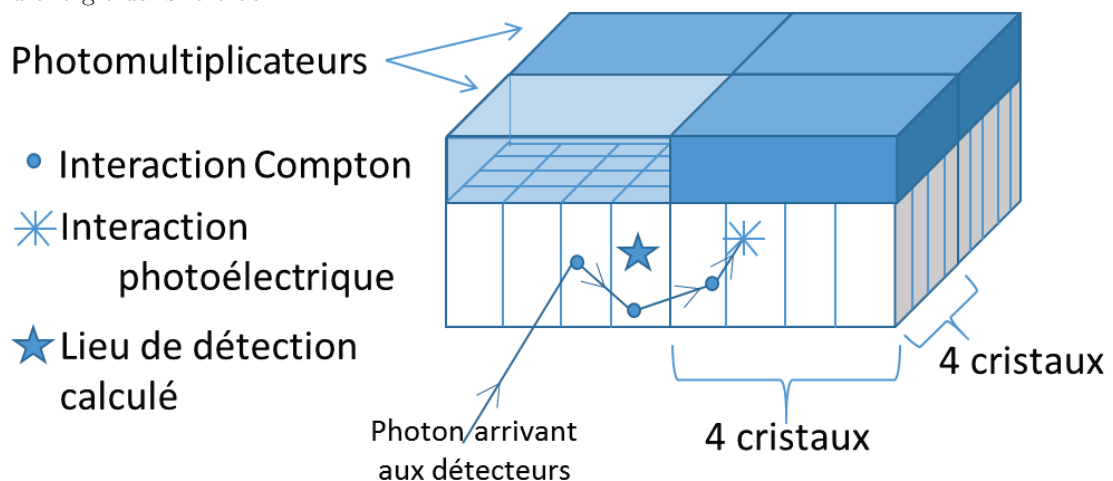


Figure I.11 – Schéma d'un bloc de détecteurs constitué de 4 photomultiplicateurs reliés chacun à 4×4 cristaux. Le lieu de détection calculé est le barycentre des lieux de dépôt d'énergie dans le bloc.

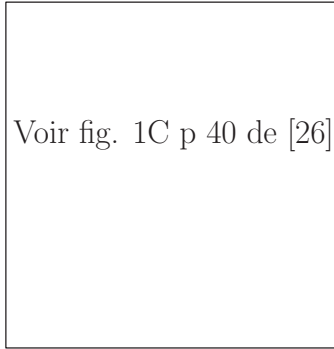


le cas idéal (pas de diffusion dans la matière...) c'est le nombre d'annihilations qui se sont produites sur cette ligne dans la direction de la ligne. Le sinogramme est donc une sorte d'histogramme. Un exemple de sinogramme est montré en fig. I.12.

Considérons un anneau de détecteurs. La position de chaque élément est donnée par l'angle azimutal θ de la LOR avec un axe donné et par sa distance radiale r au centre du tomographe (voir fig I.13).

Si on considère des lignes de réponse parallèles entre elles, on observe qu'elles sont de plus en plus serrées lorsqu'on se rapproche du bord transversal du FOV(voir fig. I.14a). On note dans la suite ce type de sinogramme "sinogramme géométrique". Un autre échantillonnage possible consiste à utiliser des lignes de réponse qui ne

Figure I.12 – Un exemple de sinogramme d’une acquisition cerveau homme. Chaque pixel correspond à un élément de matrice. Plus le pixel est foncé, plus la valeur de l’élément est élevée. Source : [26]



correspondent plus à des cristaux mais qui sont définies par un échantillonnage régulier en r et en θ (voir fig I.14b). C’est la méthode la plus utilisée, on la nomme "sinogramme conventionnel".

La figure I.15 montre la relation entre image et sinogramme.

Pour une reconstruction 3D, on considère les lignes de réponse décrites ci-dessus, mais aussi celles liant des détecteurs d’anneaux différents. Il y a donc un sinogramme pour chaque couple d’anneaux de détecteur, soit, pour une caméra comportant n anneaux, $n \times n$ sinogrammes (voir fig I.16). On regroupe ces sinogrammes 2D (un sinogramme 2D par paire d’anneaux) en un sinogramme 3D. En pratique toutes les combinaisons de deux détecteurs possibles ne sont pas considérées : deux détecteurs voisins par exemple ne peuvent pas détecter une coïncidence vraie puisque le patient n’est pas collé aux détecteurs. On définit donc un champ de vue au centre de la caméra (lieu dans lequel le patient se trouvera) et on ne considère que les LORs passant par ce **champ de vue ("field of view") (FOV)**. Le nombre de LORs étant toujours très élevé (plusieurs millions pour l’HR+), le volume du sinogramme est très important. Plusieurs compressions sont effectuées pour réduire le volume des données tout en perdant le moins d’information possible.

- *Différences d’anneaux* : en pratique, on ne garde que les couples de détecteurs se trouvant sur des anneaux proches : par exemple, pour l’anneau i , les couples (i, i) , $(i, i + 1)$, $(i, i + 2)$, $(i, i + 3)$, $(i, i - 1)$, $(i, i - 2)$ et $(i, i - 3)$. On définit la différence d’anneaux maximale ("maxring") comme la différence d’anneaux maximale admise pour considérer une LOR valide. Si on accepte toutes les LORs, $\text{maxring} = n - 1$. Dans l’exemple précédent, $\text{maxring} = 3$.
- *Span* : on peut également regrouper les lignes de réponse ayant le même r et des différences d’anneaux proches : c’est le "span".
- *Mashing* : on peut regrouper les LORs ayant un θ proche, tous paramètres égaux par ailleurs : c’est le "mashing". Si on somme les LORs deux à deux on dit que le mashing vaut 2.

Il est aussi possible d’échantillonner l’acquisition en temps, c’est-à-dire découper le temps d’acquisition en plusieurs intervalles appelés "frames" en anglais (le découpage

Figure I.13 – Coordonnées d’une ligne de réponse reliant deux détecteurs d_A et d_B d’un anneau, avec à droite l’élément de sinogramme correspondant. Source : en partie [20]

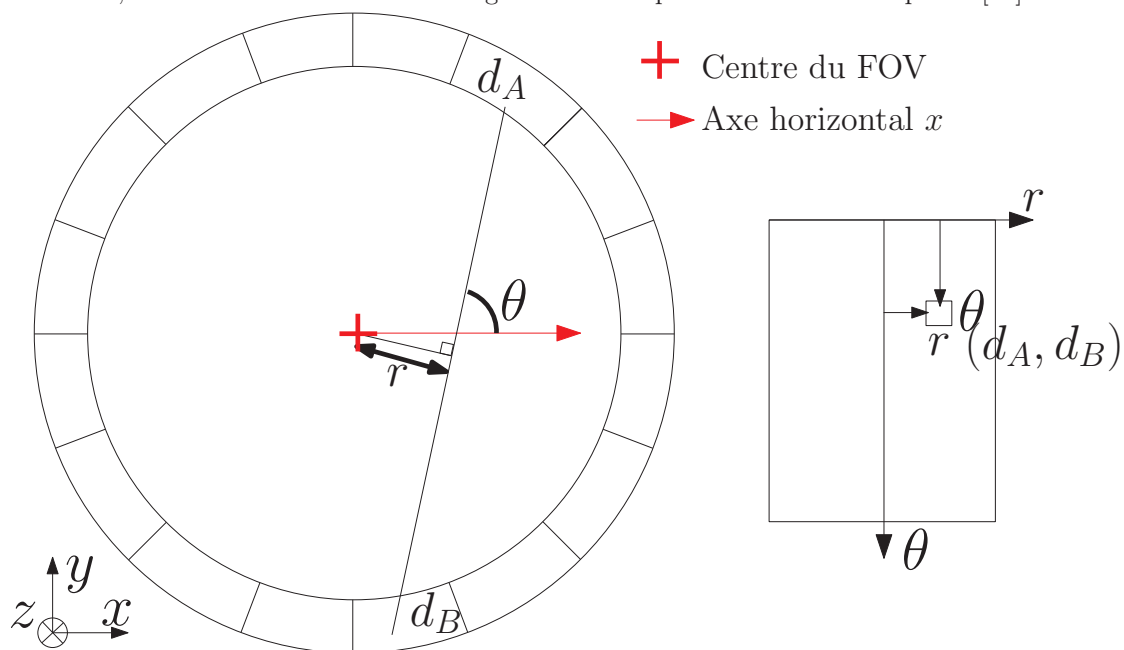


Figure I.14 – a. Sinogramme géométrique, avec ses LORs de plus en plus serrées en se rapprochant du bord transversal du FOV. b. Sinogramme conventionnel, c.-à-d. échantillonné régulièrement en r et en θ (en bleu, LORs pour $\theta = 90^\circ$; en orange, LORs pour $\theta = 45^\circ$).

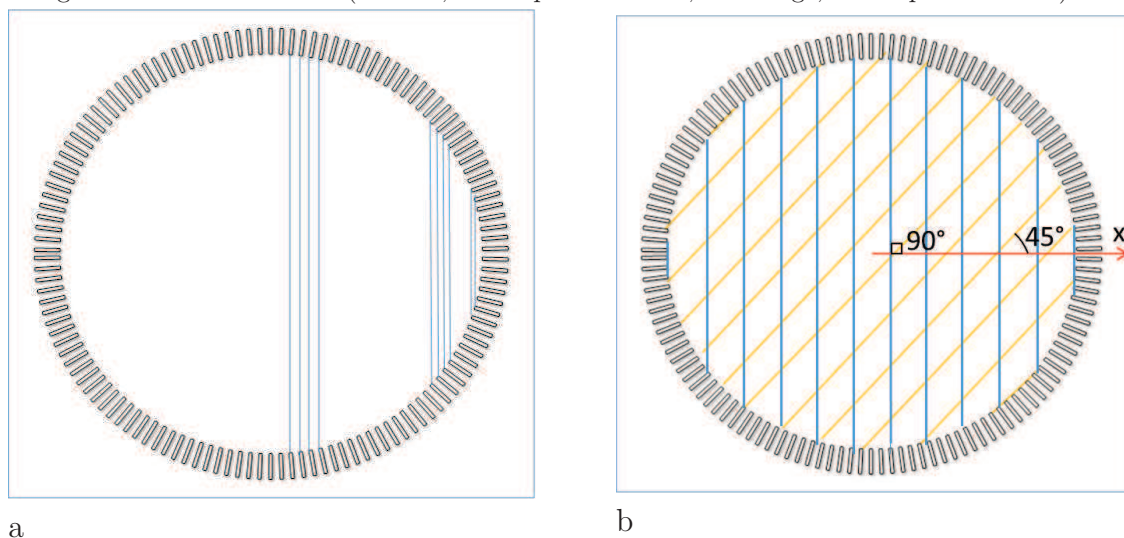


Figure I.15 – Relation entre image et sinogramme. À gauche au centre, une carte de lieux d’annihilation, représentative de la concentration d’activité. Autour, trois projections de la carte selon des LORs parallèles : en bas, LORs avec $\theta = -90^\circ$, à droite, LORs avec $\theta = -5^\circ$, en haut, LORs avec $\theta = 45^\circ$. Chaque élément de sinogramme est le nombre d’annihilations se produisant le long d’une LOR (I). Une ligne du sinogramme est constituée des contributions de LORs de même θ et de r croissant, c’est-à-dire de LORs parallèles. Une ligne du sinogramme correspond ainsi à une projection selon un θ donné. On voit à droite de l’image le sinogramme correspondant à la carte. Source : [26]

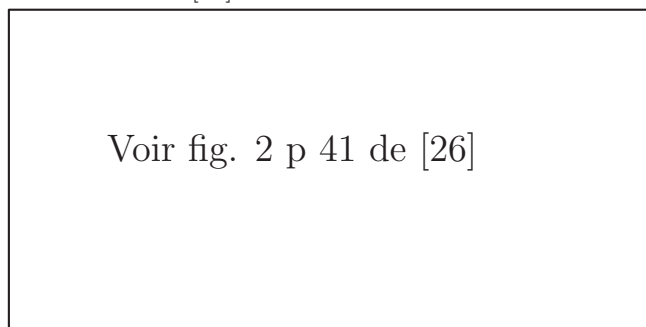
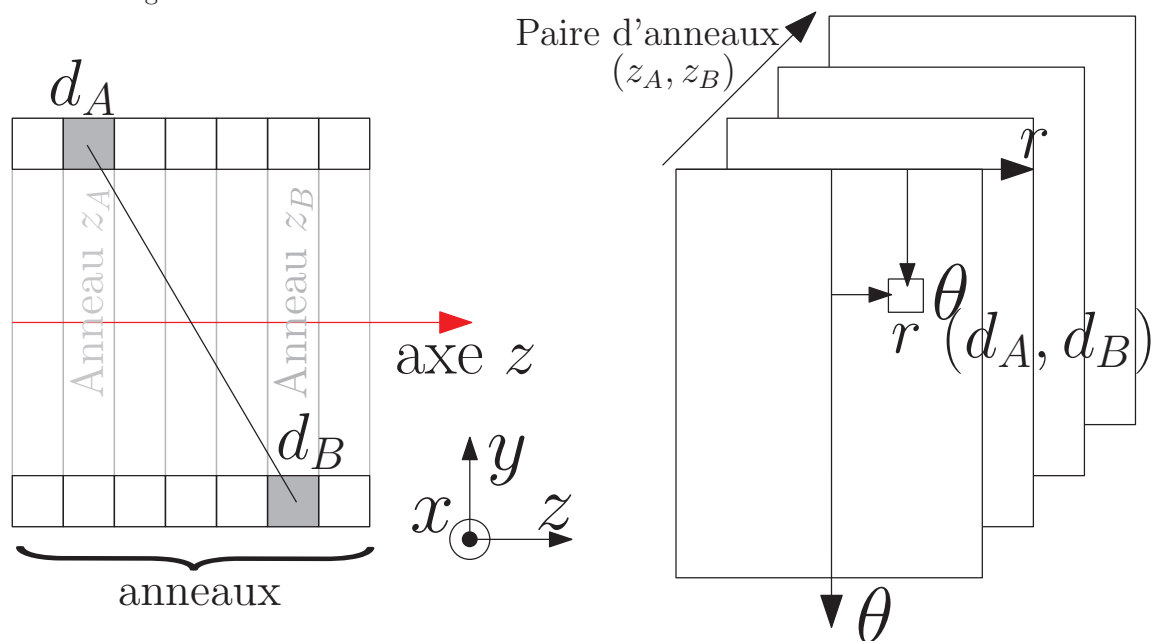


Figure I.16 – À gauche, schéma d’une coupe horizontale de la caméra, avec une LOR reliant deux détecteurs d_A et d_B appartenant à deux anneaux différents z_A et z_B . À droite, schéma d’un sinogramme 3D.



temporel de l'acquisition est nommé "framing"). Pour une acquisition de 15 minutes par exemple, on peut découper l'acquisition en une frame de 0 à 1 minute, une autre de 1 à 5 minutes et une dernière de 5 à 15 minutes. On a un sinogramme 3D par frame, regroupés en un sinogramme 4D.

I.1.2.3.b. Méthodes de reconstruction

Les sinogrammes remplis durant l'acquisition TEP sont la donnée d'entrée de la reconstruction [27], opération qui vise à reconstruire l'image 3D des annihilations. On reconstruit en fait une portion du FOV (un parallélépipède), généralement découpé en voxels (pixels en 3D). Pour la reconstruction deux options sont possibles : un réarrangement des données (ou "rebinning") suivi d'une reconstruction 2D (voir I.1.2.3.b), ou une reconstruction directement en 3D (voir §I.1.2.3.b).

Réarrangement et reconstruction 2D

Réarrangement

Le réarrangement consiste à créer des sinogrammes "droits" (c.-à-d. correspondants à un seul anneau), un sinogramme droit étant créé à partir de différents sinogrammes correspondant à différents couples d'anneaux. L'avantage de ce réarrangement est qu'il n'y a plus ensuite que $2N - 1$ sinogrammes 2D au lieu de N^2 (si on ne compte pas les données) à reconstruire, ce qui est plus rapide. Ces sinogrammes sont reconstruits indépendamment les uns des autres. Différents modes de réarrangement existent [28, 29] ; dans la suite nous utiliserons l'algorithme FORE (pour "Fourier rebinning"), qui est le plus utilisé car le plus performant [20]. Il opère le réarrangement en utilisant les transformées de Fourier des sinogrammes.

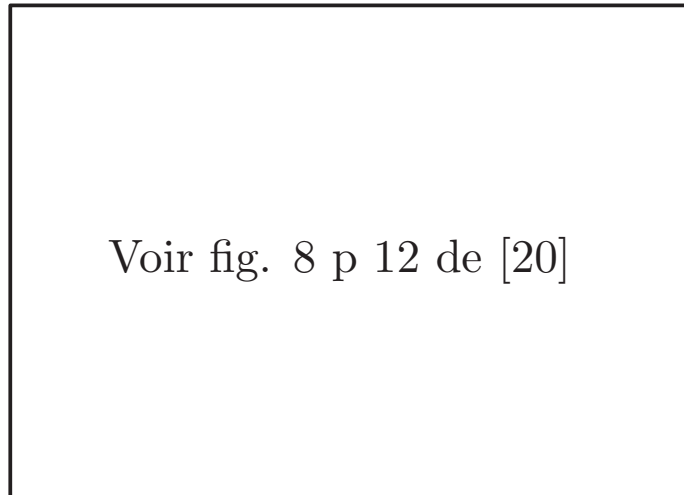
Reconstruction 2D

La reconstruction peut ensuite s'effectuer par deux approches différentes : analytique ou itérative. La reconstruction analytique consiste à inverser le modèle de l'acquisition : $Image = Model^{-1}(Mesures)$, tandis qu'avec la reconstruction itérative on considère que le modèle est trop complexe pour l'inverser directement ; on procède alors par itérations successives pour se rapprocher de l'image réelle. On parle en reconstruction de "projections" et de "rétroprojections" ; une projection est un opérateur permettant d'obtenir un sinogramme à partir d'une image ; la rétroprojection est un opérateur permettant d'obtenir une image à partir d'un sinogramme.

Reconstruction analytique La méthode la plus utilisée est la "rétroprojection filtrée" [30], c'est-à-dire la rétroprojection des projections filtrées (voir fig. I.17). Elle est composée de deux étapes :

- le filtrage des profils de projections (lignes du sinogramme) avec un filtre rampe, souvent combiné à un filtre passe-bas pour éviter l'amplification du bruit [20], tel le filtre de Hann (voir fig. I.18) ;

Figure I.17 – Principe de la rétroprojection filtrée. Elle utilise les projections mesurées pendant l'acquisition (I) et consiste à filtrer ces projections (II) puis à rétroprojeter les projections filtrées (III). Source : [20]



Voir fig. 8 p 12 de [20]

- la rétroprojection des projections filtrées (voir fig. I.19 le principe de la rétroprojection).

Avantages : rapide, facile, assez satisfaisante pour une fixation de traceur relativement homogène [20], linéaire et non biaisée.

Remarque : "Linéaire" signifie "linéaire par rapport à l'argument de la fonction" : dans le cas de la reconstruction, l'argument est le sinogramme ($Image = f(sinogramme)$ avec f la reconstruction).

Inconvénients : amplifie le bruit statistique, produit des artefacts en étoile surtout visibles autour de zones de fixation intense dans les images à faible statistique [33] (voir fig. I.20).

Reconstruction itérative Il s'agit d'une alternance de projections et de rétroprojections. Cette méthode (voir fig. I.21) consiste à raffiner l'estimation de la coupe (l'image) 2D en produisant à chaque itération une image estimée. Le sinogramme correspondant à cette image estimée est ensuite calculé et comparé au sinogramme mesuré. Cette comparaison permet de déterminer un terme correctif à appliquer à l'image. Ce cycle est répété un certain nombre de fois (ce sont les itérations), le nombre d'itérations étant fixé de manière empirique. Les différences entre les méthodes itératives résident dans le moyen de comparaison des sinogrammes, c'est-à-dire principalement dans la définition de la fonction de coût à minimiser, mais aussi dans l'algorithme de minimisation. La méthode la plus utilisée est dérivée des méthodes EM (espérance-maximisation, *expectation maximization* en anglais) [34, 35] accélérées par le principe des sous-ensembles ordonnés (*ordered subsets* en anglais) [36] et est notée OSEM [20]. À titre d'exemple, l'équation de mise à jour de l'image à chaque

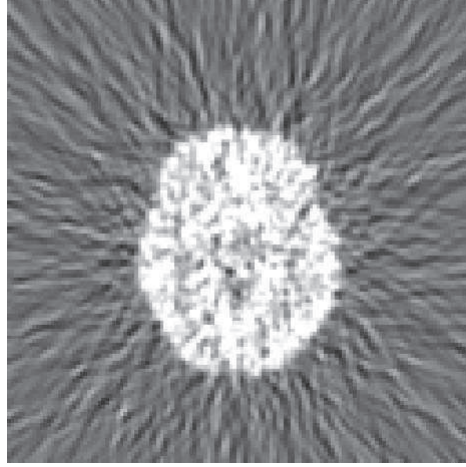
Figure I.18 – Filtrage lissant avec le filtre de Hann. Courbes dans le domaine fréquentiel : A : filtre rampe, B : filtre de Hann, C : produit du filtre rampe et du filtre de Hann. Le filtre de Hann a pour formule $F(\nu) = 0.5 \left(1 + \cos\left(\pi \frac{\nu}{\nu_c}\right) \right)$ si $\nu < \nu_c$ et $F(\nu) = 0$ sinon, avec ν_c la fréquence de coupure du filtre. ν_c est un paramètre libre choisi entre les bornes suivantes : $0 \leq \nu_c \leq \nu_n$ avec ν_n la **fréquence de Nyquist**. Source : [31]

Voir fig. 16 p 98 de [31]

Figure I.19 – Principe de la rétroprojection simple. À gauche, acquisition (projection) d'une sphère radioactive (en noir) dans un milieu non radioactif (en blanc). Les LORs passant par cette sphère détectent de l'activité. À droite, lors de la rétroprojection, l'activité mesurée par chaque LOR est épandue le long de cette LOR, ce qui permet de retrouver la localisation de la sphère. La rétroprojection simple produit de forts artefacts en étoile, qui sont atténués par le filtrage. Source : [32]

Voir fig. II.2 p 58 de [32]

Figure I.20 – Artefacts en étoile. Sur cette image à faible statistique issue d’une simulation d’acquisition TEP cerveau homme suivie d’une reconstruction utilisant la rétroprojection filtrée, on voit autour du cerveau situé au centre des artefacts en étoile.



itération est pour la méthode ML-EM (plus simple à décrire qu’OSEM) :

$$\lambda_j^{k+1} = \lambda_j^k \times \frac{1}{\sum_i X_{i,j}} \times \sum_i X_{i,j} \frac{y_i}{\bar{y}_i^k}, \quad (\text{I.12})$$

avec λ_j^k la valeur du voxel j de l’image à la $k^{\text{ième}}$ itération, y_i la valeur mesurée dans la LOR i , $\{X\}_{i,j}$ la "matrice système" et $\bar{y}_i^k = \sum_j X_{i,j} \lambda_j^k$. Le sinogramme \bar{y}^k est la projection de l’image λ^k ; y est le sinogramme mesuré.

Avantage : élimination des artefacts en étoile.

Inconvénients : augmentation du temps de calcul, biais à faible statistique [37, 38] dû à la contrainte de positivité imposée pour les valeurs des voxels, qui correspond à mettre à 0 les valeurs négatives. Le nombre de valeurs mises à 0 est d’autant plus grand que le rapport signal sur bruit ($\frac{S}{\sigma}$, avec S le signal et σ l’écart-type dû au bruit) est faible. Or, pour une reconstruction itérative, σ est proportionnel à \sqrt{S} (cf §II.5.1), donc quand S diminue, le rapport signal sur bruit diminue. Le biais est donc bien plus important à faible statistique. (voir fig. I.22).

Reconstruction 3D

Les reconstructions 3D généralisent les reconstructions 2D. Il existe ainsi des méthodes analytiques (par exemple la **rétroprojection tridimensionnelle filtrée (FBP3D)**, où le filtre rampe de la rétroprojection filtrée est remplacé par un filtre 2D, et dont l’implémentation en TEP est nommée **re-projection 3D (3DRP)** [39]) et itératives (OSEM3D).

Figure I.21 – Principe de la reconstruction itérative. Nb_iter_{max} est le nombre d'itérations à effectuer.

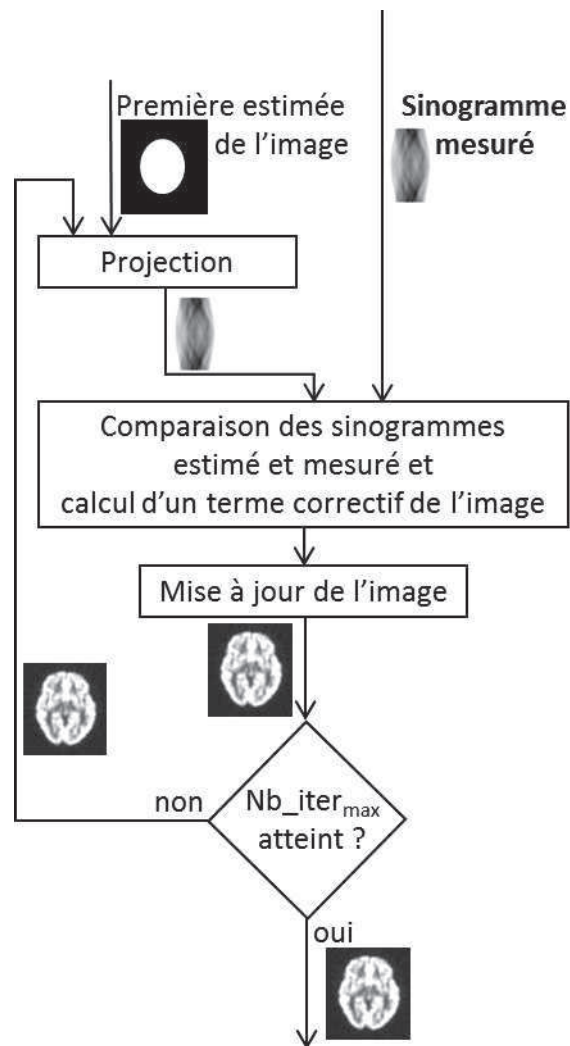
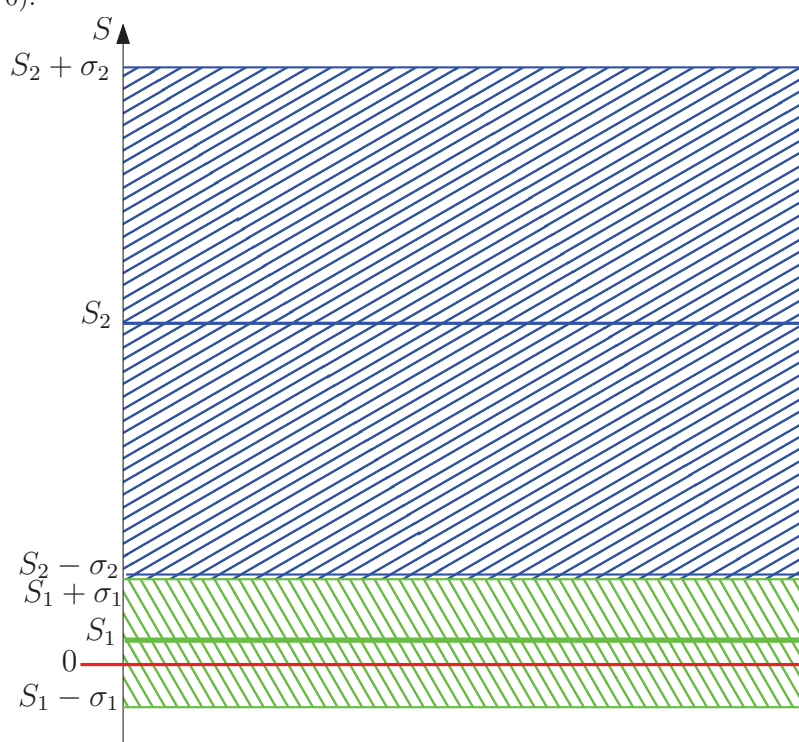


Figure I.22 – Pour une reconstruction itérative, le nombre de valeurs négatives, qui sont mises à 0, est plus important quand le signal S est faible (S_1 , en vert) que lorsqu’il est fort (S_2 , en bleu). Pour les deux signaux sont hachurées les zones correspondant à l’intervalle $[S - \sigma; S + \sigma]$ avec σ l’écart-type dû au bruit. Les valeurs négatives sont celles en-dessous de l’axe horizontal rouge ($S = 0$).



I.1.2.3.c. Corrections à effectuer

Un certain nombre de corrections sont nécessaires, sur le sinogramme (avant la reconstruction) et sur l'image (après la reconstruction).

Corrections des sinogrammes (avant la reconstruction)

Coïncidences fortuites ou aléatoires

Pour rappel (cf §I.1.2.2.c), les coïncidences fortuites résultent de la détection en coïncidence de deux photons issus de deux annihilations différentes. Les photons peuvent avoir diffusé ou non. L'information donnée par cette coïncidence présumée est totalement fausse. Elle induit un niveau de bruit de fond devant être pris en compte : il peut atteindre 40 à 50% [40].

Le taux de coïncidences fortuites [20]

- dépend linéairement de la fenêtre temporelle d'acquisition, donc de la rapidité du scintillateur ;
- augmente comme le carré de la radioactivité présente dans le **FOV**.

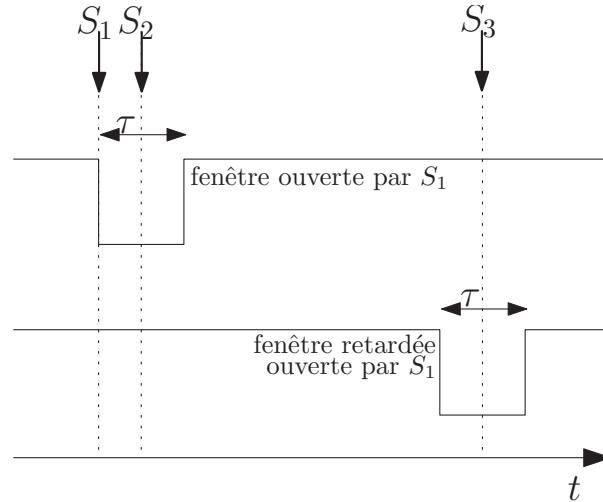
Méthodes de correction La correction s'effectue par soustraction de l'estimation des coïncidences fortuites pour chaque ligne de réponse. L'estimation peut être faite par différentes méthodes [20].

- Les coïncidences fortuites peuvent être mesurées dans une fenêtre de temps décalée (voir fig.I.23) : on parle d'estimation "par les coïncidences retardées". Chaque photon détecté provoque l'ouverture d'une fenêtre de temps nommée "fenêtre de retard" de même durée τ que la fenêtre de détection temporelle normale et commençant bien après la fermeture de celle-ci, de telle manière que les photons détectés dans la fenêtre de retard ne peuvent pas provenir de la même annihilation que le premier photon (puisque les photons émis par un même positon sont détectés à au plus quelques nanosecondes d'écart). On forme ainsi des coïncidences retardées qui ne peuvent pas être des coïncidences vraies ou diffusées et sont donc uniquement des coïncidences fortuites. Le nombre moyen de coïncidences fortuites par unité de temps sera le même dans les deux fenêtres, la normale et la retardée [41]. Le nombre de coïncidences dans la fenêtre retardée est donc une estimation du nombre de coïncidences fortuites dans la fenêtre normale. Cette méthode produit une estimée bruitée mais permet d'en obtenir la distribution spatiale. C'est la méthode la plus utilisée.
- Elles peuvent être estimées à partir du nombre de photons détectés par chaque détecteur, au moyen de la formule suivante [42] :

$$F_{d_1, d_2} = S_{d_1} S_{d_2} 2\tau \quad (\text{I.13})$$

avec F_{d_1, d_2} le taux (c.-à-d. nombre par unité de temps) de coïncidences fortuites de la ligne de réponse reliant les détecteurs d_1 et d_2 , S_d le taux de photons détectés par le détecteur d et τ la largeur de la fenêtre de coïncidence. Cette méthode

Figure I.23 – Estimation des coïncidences fortuites par les coïncidences retardées. Lorsqu'un photon S_1 arrive sur un détecteur, il ouvre une fenêtre temporelle (première ligne) qui vise à détecter l'autre photon émis lors de l'annihilation. Un, plusieurs ou aucun photons peuvent être détectés pendant cette fenêtre (ici, un photon : S_2 , une coïncidence S_1, S_2 sera donc formée). Une deuxième fenêtre, retardée (deuxième ligne) est également ouverte ; si un photon S_3 y est détecté, une coïncidence S_1, S_3 sera formée. Cette coïncidence est forcément fortuite, puisque S_3 arrive trop longtemps après S_1 pour pouvoir être issu de la même annihilation.



surestime dans la plupart des cas le taux de coïncidences fortuites [43], et ne prend pas en compte la chaîne complète de détection. Mais elle est faiblement bruitée, car comme il y a

- beaucoup plus de LORs que de détecteurs (des millions de LORs pour des milliers de détecteurs)
- et beaucoup plus de photons détectés (par les détecteurs) que de coïncidences (détectées par les LORs),

il y a beaucoup plus de coups détectés par détecteur que par LOR, donc l'estimation du nombre de coups par détecteur est moins bruitée que l'estimation du nombre de coïncidences par LOR.

- Elles peuvent être corrigées en soustrayant une valeur constante, estimée à partir de la distribution des coïncidences dans les projections à l'extérieur du patient. Cette méthode est simple à mettre en œuvre mais n'estime pas les variations locales de taux de coïncidences fortuites.

Pour réduire le bruit engendré par la correction, il est possible de filtrer le sinogramme des coïncidences fortuites.

Coïncidences diffusées

Certains photons arrivent au détecteur après un petit nombre d'interactions Compton dans la matière ayant engendré une perte en énergie trop faible pour être détectée. Si le photon produit par la même annihilation que le photon diffusé arrive aussi dans un détecteur, les deux photons sont enregistrés – à juste titre – comme une coïnci-

dence. Cependant, la ligne de réponse ne passe pas par le lieu d'annihilation (voir fig. I.6) et donc l'annihilation ne sera pas reconstruite au bon endroit. Les coïncidences diffusées peuvent représenter plus de 50% des coïncidences détectées [41]. Elles sont difficiles à corriger à cause de l'influence de l'activité en dehors du champ de vue et de la médiocrité de la résolution en énergie des détecteurs [20].

Méthodes de correction Plusieurs méthodes ont été proposées [20, 44, 45] ; celle appliquée pour la caméra utilisée dans notre travail consiste en un calcul direct de la distribution des diffusés pour un patient, basé sur la connaissance de la section efficace de diffusion fournie par la formule de Klein-Nishina [46] et utilisant une image de densité des tissus et une première estimation de la distribution de la concentration d'activité. On nomme cette méthode "SSS" (pour Single Scatter Simulation) [47–53].

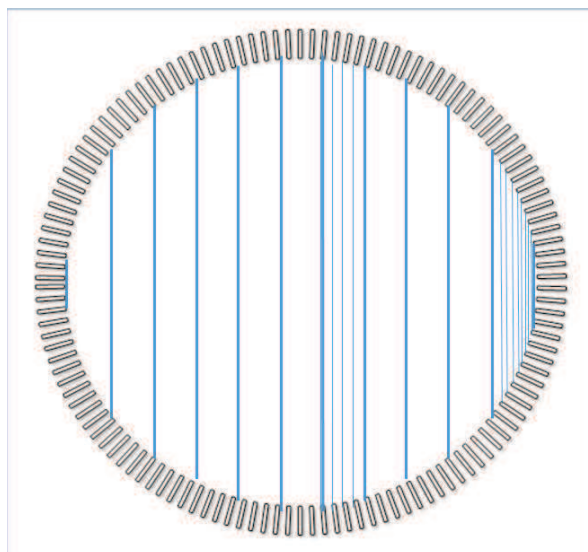
Atténuation

Une part importante des photons émis est atténuée par le patient. L'atténuation n'est pas isotrope dans l'organisme ; elle dépend de la composition et de l'épaisseur des milieux traversés et de l'énergie des photons. En l'absence de correction d'atténuation, l'activité des régions au centre du corps est sous-estimée : ce sont celles d'où les photons émis ont le plus de chemin à parcourir dans la matière avant d'arriver à un détecteur et ont donc le plus de risques d'être atténués.

Méthodes de correction Une mesure de transmission, effectuée par une source externe, permet de reconstruire la distribution des coefficients d'atténuation dans le patient. Il s'agit d'envoyer des photons à travers le patient et de les détecter à leur sortie. Cette mesure peut être effectuée pendant la mesure de l'image d'émission. La source externe peut être [20] :

- du germanium 68 (méthode la plus ancienne. Le ^{68}Ge est un émetteur de positons : les photons de transmission ont donc la même énergie que les photons d'émission, il faut alors un dispositif permettant de corriger la contamination de l'image de transmission par des événements d'émission. C'est la solution utilisée pour la caméra HR+) ;
- du césium 137 (émetteur de simple photon à 622 keV : il faut un détecteur avec une fenêtre en énergie assez restreinte pour ne pas être contaminé par les photons d'émission à 511 keV. La demi-vie de la source de ^{137}Cs étant de 30 ans, elle n'a pas besoin d'être changée, contrairement au germanium 68 qui a une demi-vie de 9 mois) ;
- des rayons X (très bonne résolution, temps d'acquisition très court. Les caméras TEP intégrant une source de rayons X ("scanner") permettent également d'obtenir une image anatomique, utile pour la segmentation des régions ; toutes les nouvelles caméras cliniques en sont équipées.).

Figure I.24 – Effet d’arc : les éléments de sinogramme conventionnel (traits épais) proches du bord contiennent plus de LORs réelles (reliant deux détecteurs ; traits fins) que ceux passant au centre du FOV.



Normalisation

La normalisation est la correction de la variabilité de l’efficacité des lignes de réponse. En théorie, toutes les lignes de réponse devraient détecter le même nombre de coïncidences lorsqu’elles sont soumises à la même radiation. En réalité, les différentes lignes de réponse n’ont pas la même efficacité. Ceci est dû à trois effets :

- une variation d’efficacité des détecteurs (légères variations de taille et composition des cristaux, efficacité des photomultiplicateurs...) ;
- une variation d’efficacité géométrique, incluant l’effet de bloc : lorsqu’un photon arrive sur un bloc de détecteurs, il ne dépose pas forcément toute son énergie lors de la première interaction ; il peut ainsi traverser plusieurs cristaux ;
- la multiplicité des LORs par élément de sinogramme, due à un effet géométrique, l’"effet d’arc", en cas de stockage des données sous la forme de sinogrammes conventionnels (voir sec. I.1.2.3.a). Comme les LORs réelles (reliant deux cristaux) sont de plus en plus étroites en se rapprochant du bord transaxial du FOV, les éléments de sinogramme conventionnel proches du bord contiennent plus de LORs réelles que ceux passant au centre du FOV (voir fig. I.24). Cet effet n’existe pas lorsqu’on utilise des sinogrammes géométriques.

Méthode de correction L’effet d’arc se calcule analytiquement et peut donc être corrigé facilement. Pour l’HR+, on le corrige après le reste de la normalisation. Pour corriger les deux premiers facteurs, une méthode "directe" peut être appliquée. Pour cela, une acquisition avec une ligne source de concentration d’activité uniforme tournant tout près des détecteurs est effectuée. Toutes les LORs sont ainsi illuminées. On peut calculer analytiquement le nombre de coups qu’on devrait obtenir dans chaque

LOR et le comparer au nombre de coups mesurés. Ceci permet de déterminer pour chaque LOR un facteur de normalisation. Ces facteurs multiplicatifs sont ensuite appliqués aux sinogrammes obtenus lors d'acquisitions réelles. Le nombre de LORs étant très grand, l'acquisition de normalisation peut nécessiter un temps long (plusieurs dizaines d'heures) pour obtenir un nombre suffisant de coups par LOR. Une autre méthode ne s'appuyant plus sur le nombre de coups de chaque LOR mais sur une factorisation a donc été développée ; elle est nommée "component-based normalisation". C'est la méthode utilisée pour l'HR+. Les facteurs sont les efficacités de détection des cristaux et des facteurs géométriques et de blocs [54–57]. Ainsi, une partie de la normalisation (celle liée aux effets géométriques) peut être déterminée une fois pour toutes en usine, en utilisant également une ligne source. L'autre partie, liée à l'efficacité des cristaux, est déterminée régulièrement à l'aide d'un fantôme cylindrique pour l'HR+. Cette opération est plus rapide que la normalisation directe.

Temps mort Dans la normalisation est également incluse la correction du temps mort (voir §I.1.2.2.d), car elle est calculée individuellement pour chaque bloc en fonction du taux de photons simples (nombre de photons détectés par seconde).

Ordre des corrections

A partir du sinogramme brut, les corrections sont effectuées dans l'ordre suivant :

1. soustraction des coïncidences fortuites ;
2. normalisation (de l'efficacité des détecteurs et des effets géométriques) ;
3. correction des coïncidences diffusées ;
4. correction de l'atténuation ;
5. correction de l'effet d'arc.

L'image est ensuite reconstruite.

Corrections effectuées après reconstruction

L'image est d'abord corrigée de la décroissance, divisée par le **rapport de branchement** de l'isotope par voie $\beta+$, divisée par la durée de la frame et multipliée par le facteur d'étalonnage pour obtenir une image de concentration radioactive en Bq/cc (becquerel par centimètre cube), puis peut être corrigée de l'effet de volume partiel.

Décroissance radioactive

Chaque frame de l'image est corrigée de la décroissance entre le début de l'acquisition et le début de la frame, et de la décroissance pendant la frame. Le facteur de correction pour chaque frame est $e^{\lambda t_1} \times \left(\frac{\lambda t_2}{1 - e^{-\lambda t_2}} \right)$, avec $\lambda = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$, t_1 le temps entre le début de l'acquisition et le début de la frame et t_2 la durée de la frame. En pratique, pour des frames courtes, la correction de décroissance est calculée par une approximation pour la caméra HR+.

Étalonnage

Après la reconstruction, l'image obtenue est en coups par seconde. Il est donc nécessaire de calculer un "facteur d'étalonnage" par lequel multiplier l'image en coups par seconde pour obtenir une image de concentration radioactive en Bq/cc. Le facteur d'étalonnage permet de corriger de l'effet d'angle solide (le fait que certains photons ne puissent pas être détectés, ceux partant dans la direction axiale par exemple). Pour cela, on utilise un fantôme cylindrique dont la concentration d'activité est connue. On réalise une acquisition TEP du fantôme, qui après reconstruction fournit une image du fantôme en coups/seconde. On trace une **région d'intérêt (ROI)** au centre du cylindre et la comparaison de la valeur moyenne dans cette **ROI** avec la concentration d'activité connue fournit le facteur d'étalonnage :

$$\text{facteur d'étalonnage} = \frac{\text{concentration d'activité connue dans le cylindre (Bq/cc)}}{\text{valeur moyenne dans la ROI (coups/seconde)}}. \quad (\text{I.14})$$

Effet de volume partiel

L'**effet de volume partiel (EVP)** [58–61] est la conséquence de la résolution spatiale limitée de la caméra et de l'échantillonnage spatial choisi – la concentration d'activité dans un voxel de l'image est la moyenne pondérée des concentrations d'activité des tissus le composant. Il induit une sous-estimation de la concentration d'activité dans les régions chaudes et une sur-estimation dans les régions froides, au niveau de la limite entre région chaude et région froide. Ceci est particulièrement critique pour les structures chaudes de petite taille : la concentration d'activité dans les lésions de taille deux ou trois fois inférieure à la résolution spatiale du système est sous-estimée [59] (voir fig. I.25).

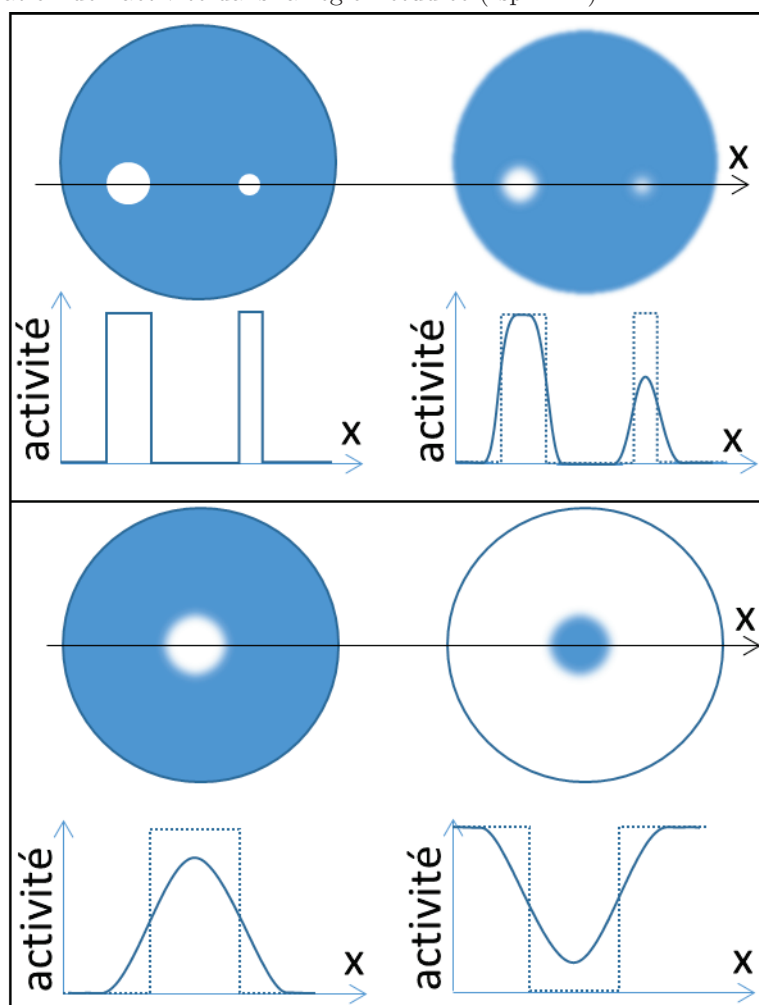
Méthodes de correction Les principales méthodes de corrections se décomposent en deux types : corrections sur les comptages dans les **ROIs**, et corrections de l'image elle-même, détaillés ci-dessous. D'autres méthodes proposent de corriger l'effet de volume partiel pendant la reconstruction [62–65].

*Corrections sur les comptages dans une **ROI*** : La méthode de correction la plus simple est la correction par coefficient de recouvrement. Pour cela, on réalise une acquisition sur la caméra avec à la place du patient un fantôme contenant des sphères radioactives de différentes tailles et de concentrations radioactives connues. Le rapport entre les concentrations mesurées dans la sphères et les concentrations vraies permet de définir un "coefficient de recouvrement" pour chaque taille de sphère.

Ensuite, pour un examen réel, on estime la taille de la lésion à étudier (le plus souvent grâce à une image anatomique), et on multiplie la concentration mesurée dans cette région par le coefficient de recouvrement correspondant à la taille de la lésion.

Avantage : simplicité.

Figure I.25 — Effet de volume partiel. En haut à gauche, un fantôme avec deux sphères chaudes (de forte activité), en blanc, dans un fond d'activité nulle, en bleu. En dessous, le profil d'activité correspondant, selon l'axe x . En haut à droite, l'image du fantôme qui serait reconstruite par la caméra : la résolution finie rend les frontières entre les régions floues, c'est l'effet de volume partiel. En dessous, le profil d'activité correspondant (trait plein). Pour la plus grosse sphère, la valeur de l'activité vraie peut être retrouvée au centre de la sphère ; pour la plus petite, la valeur de l'activité vraie est entièrement perdue. En bas, les deux composantes de l'effet de volume partiel : à gauche, étalement de la concentration d'activité d'une région chaude sur des régions froides entraînant une sous-estimation de l'activité dans la région étudiée ("spill-out"), à droite, contamination d'une région froide par des régions chaudes voisines, entraînant une sur-estimation de l'activité dans la région étudiée ("spill-in").



Inconvénients :

- L'image en elle même n'est pas corrigée ;
- la méthode ne permet pas d'améliorer la détectabilité des lésions ;
- elle ne tient compte que de "l'étalement" de l'activité de la sphère vers l'extérieur ("spill-out"), et pas de l'étalement de l'activité d'une région voisine dans la sphère ("spill-in") (voir fig. I.25).

Corrections de l'image : Plusieurs méthodes ont été proposées pour corriger l'effet de volume partiel dans l'image :

- déconvolution de la fonction de réponse du tomographe (dans le domaine de Fourier) : difficile à mettre en œuvre à cause de l'amplification du bruit pour les fréquences élevées – on peut ne pas utiliser ces fréquences, mais dans ce cas la déconvolution n'est que partielle ;
- dans le domaine spatial : en connaissant la fonction de réponse de la caméra (on suppose la réponse linéaire) et les contours des régions (grâce à une segmentation d'une image anatomique et du recalage de l'image anatomique et de l'image TEP, voir §I.1.3), on peut restituer une image corrigée de l'effet de volume partiel. Il est nécessaire d'avoir une segmentation et un recalage de bonne qualité. Ces méthodes supposent une activité uniforme par région. La méthode GTM, que nous allons décrire ci-dessous, appartient à ce type de méthodes.

Méthode GTM (pour "geometric transfer matrix") : cette méthode a été proposée initialement dans l'espace sinogramme [66] mais il a été montré ensuite que son implémentation dans l'espace image est bien plus rapide [67] ; c'est cette dernière que nous allons présenter. Pour cette méthode, on écrit l'activité mesurée dans une région i $C_{mes}(i)$ en fonction des activités vraies C_j des J régions R_j de l'image :

$$C_{mes}(i) = \sum_{j=1}^J a_{ij} C_j = a_{ii} C_i + \sum_{j \neq i} a_{ij} C_j \quad (I.15)$$

avec $\forall i, \sum_j a_{ij} = 1$ et la matrice $A = \{a_{i,j}\}_{i,j \in \llbracket 1;J \rrbracket}$ définie par $a_{ij} = \frac{1}{V_i} \int_{R_i} RSF_j(x) dx$, où V_i est le volume de la région i et $RSF_j(x)$ ("regional spread function", "fonction d'étalement de la région") la contribution de la concentration d'activité de la région j à la concentration d'activité au point x . C'est une convolution de la région R_j avec la PSF ("point spread function", "fonction d'étalement du point").

La PSF représente la résolution spatiale et est caractéristique de la caméra et de la méthode de reconstruction utilisée, ainsi que de la distribution d'activité environnante si la méthode de reconstruction n'est pas linéaire. Elle n'est a priori pas uniforme dans le FOV.

Les termes diagonaux de A sont nommés "coefficients de recouvrement" ; les termes non diagonaux représentent le déversement d'une région dans une autre. On appelle la matrice A "matrice GTM". Ainsi $C_{mes} = GTM \cdot C$; la correction de l'effet de volume partiel consiste alors à retrouver les cinétiques vraies en inversant la matrice GTM : $C = GTM^{-1} C_{mes}$. Une amélioration de la méthode GTM notée GTM20,

plus robuste, utilise comme ROIs pour la mesure de l'activité uniquement les 20% des voxels les moins affectés par le volume partiel pour chaque région [68]. Dans la suite (chapitres II et III), ces voxels sont déterminés comme étant les 20% des voxels de la région ayant la plus grande probabilité d'appartenir effectivement à la région, selon l'atlas probabiliste construit par la méthode de segmentation que nous avons utilisée (voir §I.1.3.1.b). La correction de l'EVP doit donc avoir lieu après la segmentation.

I.1.3. Analyse d'images

Une fois les corrections appliquées, l'image TEP est prête à être analysée. On définit alors des régions d'intérêt dans l'image ; souvent, des organes ou structures anatomiques sont choisies. Il est dans ce cas nécessaire d'effectuer une segmentation de l'image, c'est-à-dire un découpage de l'image en les différentes structures anatomiques qu'elle contient. Il existe des méthodes pour segmenter l'image TEP mais la méthode la plus utilisée est de segmenter une image anatomique du même sujet, puis d'effectuer un recalage entre l'image anatomique et l'image TEP afin de positionner correctement sur l'image TEP les masques de segmentation créés sur l'image anatomique. Certaines méthodes de correction de volume partiel utilisent la segmentation de l'image ; cette dernière doit alors être effectuée avant la correction. Nous allons présenter brièvement la segmentation et le recalage ci-dessous.

I.1.3.1. Segmentation

I.1.3.1.a. Segmentation des images TEP

La segmentation d'une image TEP est assez difficile du fait de la faible précision spatiale de la TEP comparée aux méthodes d'imagerie anatomique – or la correction de volume partiel réalisée dans l'espace image utilise la segmentation et exige une délimitation précise des structures, par exemple des tumeurs [65], car c'est au niveau de la limite entre deux structures que l'EVP est le plus important (voir fig. I.25). La segmentation de l'image TEP se réduit souvent à dessiner "à la main" une région (sphère, ensemble de voxels...) sur l'image [64, 69–73]. Des méthodes de segmentation automatiques des images TEP ont été proposées [69, 73–77]. Certaines méthodes segmentent automatiquement des images TEP dynamiques en s'appuyant sur les cinétiques dans les voxels de l'image [69, 78, 79].

I.1.3.1.b. Segmentation d'un IRM cerveau homme

Pour les images TEP de cerveau homme, la méthode la plus utilisée est d'effectuer la segmentation de l'IRM du même sujet, puis de recaler l'image IRM et l'image TEP [80–82]. Les structures cérébrales sont en effet bien visibles sur l'image IRM, et le recalage est aisé dans ce cas car il y a peu de déformations dans le cerveau entre les deux acquisitions TEP et IRM. Cette méthode impose l'acquisition d'une image IRM, mais celle-ci est de toute manière souvent nécessaire pour l'étude des maladies

neurodégénératives [67]. Différentes méthodes ont été proposées pour la segmentation de l'IRM cerveau (comme les méthodes Freesurfer [83,84] ou FIRST [85]). Nous avons utilisé celle développée dans notre groupe [86]. Cette méthode recale l'image IRM T1 à segmenter sur une base de connaissance constituée d'images IRM segmentées et en tire un atlas probabiliste adapté à l'image à segmenter. Cet atlas fournit la probabilité pour chaque voxel d'appartenir à telle ou telle structure du cerveau. La segmentation est alors réalisée en attribuant chaque voxel de l'image à la structure à laquelle il a la plus forte probabilité d'appartenir.

I.1.3.2. Recalage

I.1.3.2.a. Présentation du recalage

Le recalage est le processus consistant à passer une image dans le système de coordonnées d'une autre image, afin de pouvoir les comparer. En imagerie médicale, le recalage est utilisé principalement pour comparer et fusionner deux images d'un même sujet avec des modalités différentes, par exemple une image anatomique et une image fonctionnelle, ou deux images successives d'un même sujet avec la même modalité, pour l'étude de l'évolution d'une maladie [87] ou de la réponse à un traitement [88]. On peut aussi l'utiliser pour corriger les images des mouvements pendant l'acquisition (accidentels ou physiologiques), en recalant les frames entre elles [89]. Le recalage permet également d'effectuer une normalisation spatiale, pour ramener les images de différents sujets dans le repère spatial d'une même image de référence afin de les comparer avec des méthodes statistiques (comparaisons de groupes de sujets) [90].

I.1.3.2.b. Utilité du recalage pour la thèse

Dans la suite, nous allons nous intéresser au recalage d'une image TEP avec une image IRM en vue de la segmentation de l'image TEP. La segmentation sera en effet effectuée sur l'IRM, un recalage entre le TEP et l'IRM est donc nécessaire pour fusionner correctement les masques de segmentation avec l'image TEP.

I.1.3.2.c. Méthodes de recalage

Le plus souvent, les transformations utilisées pour le recalage sont des isométries (combinaisons de rotations et de translations), typiquement pour le recalage d'une image TEP et d'une image IRM cerveau d'un même sujet. C'est le cas le plus simple. Pour tenir compte de la différence de taille entre différents sujets, on peut utiliser des transformations affines (elles permettent également de modéliser le cisaillement). Enfin, le cas le plus général, une transformation non linéaire, est utilisée pour prendre en compte des transformations locales d'organes, par exemple pour le suivi d'un patient au cours du temps, ou pour des régions affectées par le mouvement respiratoire comme le thorax ou l'abdomen.

Les méthodes de recalage existantes ont différents niveaux d'automatisation, de la méthode entièrement manuelle à la méthode entièrement automatisée. Elles peuvent s'appuyer sur des objets extérieurs introduits dans le champs de vue, comme des marqueurs bien visibles dans les différentes modalités utilisées, ou uniquement sur les informations issues des images du sujet lui-même. Dans ce deuxième cas, les méthodes peuvent utiliser soit des informations précises de l'image ("approche géométrique"), par exemple un nombre limité de points bien choisis, comme certains points du cerveau facilement identifiables dans les différentes modalités utilisées, ou des masques de segmentation créés pour chaque image, soit directement la valeur de tous les voxels de l'image ("approche icônique") [91]. Dans ce dernier cas, il s'agit de maximiser une mesure de similarité ou de minimiser une fonction de coût utilisant les voxels des deux images. Un exemple est la maximisation de l'information mutuelle [92–95].

I.1.4. Traceurs radioactifs pour la TEP

Un radiotraceur (ou radiopharmaceutique) est composé de deux parties :

- un isotope radioactif ;
- une molécule vectrice spécifique de la cible visée.

C'est la désintégration de l'isotope qui est détectée par les caméras, ce qui permet de remonter à la position du traceur. Quelques caractéristiques d'un bon traceur [96] :

- il doit être spécifique d'un organe, d'une fonction ou d'une pathologie ;
- il doit avoir le même comportement que la molécule vectrice, en particulier atteindre sa cible et avoir une bonne affinité pour cette cible ;
- il doit passer la **barrière hémato-encéphalique (BHE)** s'il est destiné à une utilisation en neurologie ;
- il ne doit pas être toxique.

I.1.4.1. Isotopes

L'isotope est le plus couramment choisi parmi le tableau suivant [20] :

Isotopes	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{18}F	^{76}Br
Energie cinétique maximale des $\beta+$ (MeV)	0.98	1.19	1.72	0.63	3.98
Energie cinétique la plus probable des $\beta+$ (MeV)	0.39	0.49	0.73	0.25	1.2
Libre parcours maximal dans l'eau (mm)	3.9	5	7.9	2.3	20
Libre parcours moyen dans l'eau (mm)	1.1	1.5	2.7	0.6	5
Demi-vie $\tau_{1/2}$ (min)	20.4	10.0	2.1	109.8	972

Comme il n'existe pas d'isotope émetteur de positon de l'hydrogène, le ^{18}F est utilisé comme substitut. Les bio-isotopes ^{11}C , ^{13}N et ^{15}O peuvent marquer des molécules fondamentales comme l'eau, le dioxygène ou le gaz carbonique, mais aussi de nombreuses molécules plus complexes. Ils ont une courte demi-vie et doivent donc être produits par un cyclotron sur le lieu de l'examen. La courte demi-vie implique aussi un faible nombre de photons détectés et donc un rapport signal sur bruit médiocre. Le ^{76}Br est un halogène comme le fluor, donc incorporable de la même manière dans

les molécules biologiques. Il est plus encombrant et peut donc modifier les propriétés des molécules vectrices. Son intérêt réside dans sa longue période (16 h), qui permet de l'utiliser pour des synthèses longues ou complexes, ou pour des molécules atteignant lentement leur équilibre in vivo [97]. Cet avantage est également un inconvénient d'un point de vue logistique : la durée avant de pouvoir déclasser des déchets au ^{76}Br est neuf fois plus longue que celle pour pouvoir déclasser des déchets au ^{18}F . Des isotopes émetteurs de positons des éléments Cu, Zn, K, Rb, I, P, Fe, Ga et d'autres peuvent aussi être utilisés [3]. Certains isotopes à demi-vie courte sont produits par des isotopes à demi-vie plus longue : par exemple, le ^{68}Ga ($\tau_{1/2} = 68$ min) est produit par le ^{68}Ge ($\tau_{1/2} = 271$ jours) ; le ^{82}Rb ($\tau_{1/2} = 75$ s) est produit par le ^{82}Sr ($\tau_{1/2} = 25$ jours). L'utilisation des isotopes fils pour des examens TEP ne requiert alors pas de cyclotron mais uniquement une source d'élément père. Un inconvénient majeur des isotopes lourds est que leur décroissance peut être complexe (décroissance pas uniquement par voie β^+) et que les particules produites par les autres voies de désintégrations peuvent gêner la mesure. Ainsi, par exemple, le ^{76}Br se désexcite à 46% par voie γ , et les photons produits peuvent gêner l'acquisition [97].

Le ^{18}F est l'isotope le plus facile d'utilisation car il a

- **une demi-vie de durée satisfaisante** (assez longue pour que le traceur puisse être exploité hors de son lieu de production et pour avoir le temps d'effectuer un examen, assez courte pour que la radioactivité disparaisse rapidement après l'examen)
- et **un libre parcours moyen faible**. Le libre parcours moyen est la distance moyenne entre la production du positon β^+ et son annihilation avec un électron en deux photons. Le lieu de production est celui qui nous intéresse car c'est la position du traceur. Le lieu d'annihilation est celui qui sera reconstruit par la caméra et donc auquel on aura accès. Le traceur idéal est donc celui pour lequel ces deux lieux coïncident, c'est-à-dire qui a un libre parcours moyen nul.

I.1.4.2. Production des traceurs

Les isotopes sont synthétisés à l'aide d'un cyclotron (voir fig. I.26). C'est un accélérateur de particules qui permet d'accélérer et de confiner des particules chargées dans un espace restreint (taille du cyclotron : environ 6 m^3). Des protons H^+ y sont placés dans un champ magnétique et accélérés par un champ électrique, jusqu'à venir bombarder des atomes cibles pour produire des éléments radioactifs. Le cyclotron permet de produire entre autres les radioisotopes ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O et ^{18}F . Par exemple, pour produire du ^{18}F , les atomes cibles irradiés sont des ^{18}O :



Le laboratoire de radiochimie synthétise les molécules vectrices et les lie à l'isotope, parfois grâce à des automates (voir fig. I.27 et fig. I.28).

À cause de la décroissance radioactive, ces étapes doivent être réalisées très rapi-

dement ; selon la demi-vie de l'isotope, ce dernier doit parfois être produit sur le lieu même de l'examen. De plus, à cause de la décroissance et des rendements de synthèse faibles, le niveau de radioactivité initial doit être très élevé.

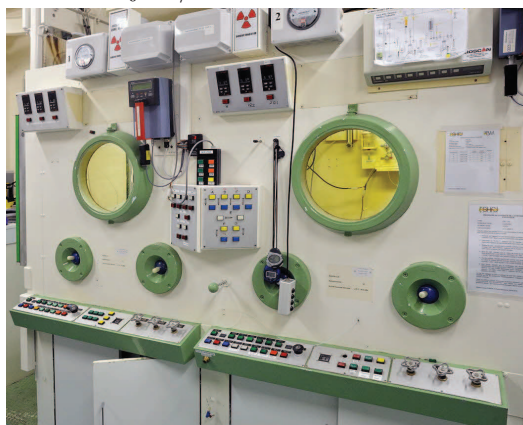
Figure I.26 – Le cyclotron du SHFJ (marque IBA, énergie 18.9 MeV) – Crédit : C.Boulze/CEA



Figure I.27 – Automates du SHFJ dédiés à la préparation des radiotraceurs – Crédit : CEA



Figure I.28 – Enceinte blindée de fabrication des radiotraceurs – Crédit : PF.Grosjean/CEA



I.1.4.3. Exemples de traceurs

En France, seuls trois traceurs TEP possèdent une **autorisation de mise sur le marché (AMM)**, les autres sont utilisés uniquement en recherche. Il s'agit du fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG), de la ^{18}F -DOPA et du ^{18}F -FNa.

I.1.4.3.a. ^{18}F -FDG

Utilisation : Diagnostic et étude de l'évolution de cancers [98–100], cardiologie, étude du cerveau

Le ^{18}F -FDG, de formule 2 – désoxy – 2 – (^{18}F) fluoro – D – glucose, est le traceur le plus utilisé. L'isotope ^{18}F y est associé à un **analogue** du glucose. Il s'agit d'une molécule de glucose dans laquelle un hydroxyde HO^- est remplacé par un ^{18}F . Une fois le ^{18}F -FDG arrivé dans les cellules, il s'accumule, car

- la cellule, tentant de l’assimiler, le phosphoryle par l’hexokinase ($^{18}\text{F} - \text{FDG} + 6\text{P} \longrightarrow ^{18}\text{F} - \text{FDG} - 6\text{P}$), et la forme phosphorylée, nommée fluorodésoxyglucose-6-phosphate, ne peut ressortir de la cellule ;
- de plus il ne peut pas, contrairement au glucose, être transformé en énergie, et reste donc sous la forme phosphorylée dans la cellule, sans que la glycolyse puisse se produire.

Le ^{18}F -FDG permet donc une bonne cartographie de l’absorption et de la phosphorylation du glucose [101]. Il est utilisé pour détecter les cellules cancéreuses, qui consomment plus de glucose que les cellules saines. En France, ses indications dans son **AMM** en oncologie sont :

- établissement des caractéristiques d’une lésion ;
- bilan d’extension ;
- évaluation thérapeutique ;
- recherche de récurrence et de re-stadification.

Il peut être utilisé pour le guidage de biopsies.

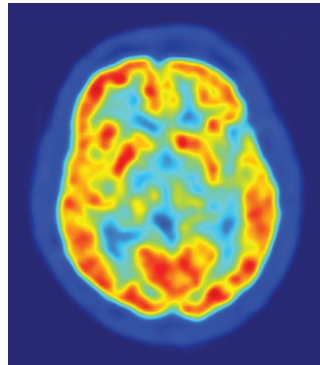
En cardiologie, il est utilisé lors d’une **ischémie** myocardique, par exemple suite à un infarctus, pour déterminer si le **myocarde** est viable ou **nécroscique**.

Le ^{18}F -FDG est également utilisé pour imager le cerveau, dont les cellules, très demandeuses en énergie, consomment beaucoup de glucose. Il a été utilisé en particulier dans des études sur le développement du cerveau chez les bébés, le vieillissement [102], la démence, les maladies neurodégénératives [103, 104], l’épilepsie [105], la schizophrénie. . .

Déroulement d’un examen : De manière générale, le ^{18}F -FDG se fixe partout où la demande de glucose est forte : hyperactivité musculaire et/ou nerveuse, inflammation etc. Pour ne pas perturber l’examen, il faut donc que le patient n’ait pas fait de sport durant les deux jours précédents, afin que la demande en sucre de ses muscles soit faible. Il faut également qu’il soit à jeun pour qu’il n’y ait pas trop de sucre dans le sang au moment de l’examen. Le ^{18}F -FDG est injecté par voie intraveineuse. L’examen commence environ une heure après l’injection [41], pour laisser le temps au traceur de passer du sang aux cellules des tissus, mais sans trop attendre à cause de la décroissance radioactive. L’examen dure de 30 à 90 minutes. Un exemple d’image cerveau ^{18}F -FDG est montré fig. I.29.

Remarque : Le début de l’acquisition une heure après l’injection concerne les examens de routine clinique pour lesquels on est intéressé à obtenir une image statique (une seule frame). Lorsqu’on s’intéresse à la dynamique, par exemple pour l’étude de la fonction d’entrée, on commence l’acquisition dès l’injection.

Figure I.29 – Exemple d’une coupe axiale (perpendiculaire à l’axe du tomographe) d’une image cerveau homme ^{18}F -FDG. Les zones rouges sont celles avec la concentration d’activité la plus forte ; les zones bleues celles avec la concentration d’activité la plus faible.



I.1.4.3.b. Quelques autres traceurs

Traceur TEP	Application
$[^{15}\text{O}] - \text{H}_2\text{O}$	débit sanguin
$[^{15}\text{O}] - \text{O}_2$	métabolisme du dioxygène
$[^{15}\text{O}] - \text{CO}$	volume sanguin
$[^{18}\text{F}] - \text{FDOPA}$	maladie de Parkinson, étude de tumeurs
$[^{18}\text{F}] - \text{FNa}$	métastases osseuses, arthrite
$[^{18}\text{F}] - \text{FMISO}$	hypoxie
$[^{11}\text{C}] - \text{PiB}$	maladie d’Alzheimer
$[^{11}\text{C}] - \text{raclopride}$	système dopaminergique
$[^{11}\text{C}] - \text{PBR28}$	inflammation

I.2. Pharmacocinétique et modélisation compartimentale

I.2.1. La pharmacocinétique

I.2.1.1. Définition

La pharmacocinétique est l’étude de la cinétique (c’est à dire de l’évolution dans le temps) de l’action des organes sur un médicament. Elle s’oppose à la pharmacodynamique qui est à l’inverse l’étude de l’action des médicaments sur les organes [106]. Le but de la pharmacocinétique est, à partir de l’étude des courbes de concentration du médicament dans les organes, de prédire le devenir d’un médicament dans l’organisme ; pour cela, elle formule des modèles paramétriques permettant de quantifier certains processus biologiques.

I.2.1.2. La pharmacocinétique en TEP

L'objectif de quantification en TEP est double :

1. quantifier précisément la concentration d'activité dans le patient, pour obtenir une distribution précise (en intensité et en localisation) de la distribution du traceur ;
2. quantifier précisément la fonction biologique étudiée, en établissant une corrélation entre la distribution de la concentration d'activité et cette fonction.

Le premier point consiste en une reconstruction de l'image avec la meilleure correction possible ; le deuxième point relève de la pharmacocinétique. Il est à noter que le deuxième point n'est possible que si le premier est réalisé, c'est pourquoi un bon pré-traitement des images est crucial. En résumé, la pharmacocinétique en TEP consiste à quantifier des processus biologiques à partir de la concentration d'activité dans les organes, puisque c'est la grandeur à laquelle on a accès. Cette activité est proportionnelle à la concentration du traceur (corrigée de la décroissance radioactive).

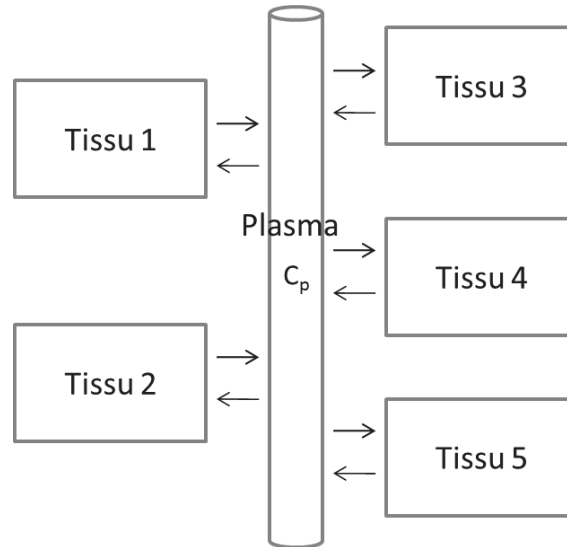
I.2.2. Modélisation compartimentale

La modélisation compartimentale consiste à étudier la pharmacocinétique d'un composé en divisant l'organisme en un nombre fini de compartiments et en étudiant les échanges entre ces compartiments. Le choix des compartiments n'est pas forcément motivé par des critères anatomiques. Un compartiment représente des organes ou des tissus qui se comportent de la même manière envers le médicament. Par exemple, un compartiment peut être constitué du sang et des tissus qui atteignent très vite l'équilibre avec le sang, comme le cœur ou le foie (ceci signifie que, très rapidement, la concentration du médicament dans ces tissus est la même que celle dans le sang). Ainsi, un compartiment correspond soit à une étape du métabolisme du traceur (passage dans le sang), soit à une étape de la fixation du traceur à une molécule (compartiment avec le traceur libre dans un tissu, compartiment avec le traceur lié dans un tissu...). Un compartiment peut être dit *ouvert* (le médicament peut entrer et sortir du compartiment) ou *fermé* (le médicament ne peut qu'entrer dans le compartiment).

La cinétique des traceurs est décrite par des équations différentielles du premier ordre. On considère en général que les vitesses d'échange entre les compartiments sont des constantes qu'il s'agit d'identifier [20], afin de parvenir à une quantification du métabolisme. Ces paramètres de vitesse sont en effet les paramètres les plus précis pour décrire les processus physiologiques. Ils sont indépendants, par exemple, de la manière dont le composé est injecté et de son taux d'extraction par les organes situés en dehors du champ de vue.

L'estimation des paramètres des modèles requiert le plus souvent à la fois les courbes de concentration d'activité dans les organes en fonction du temps (notées dans la suite TTACs pour "tissue time-activity curves") et la courbe de concentration d'activité du traceur non métabolisé dans le plasma artériel en fonction du temps

Figure I.30 – Modèle à compartiments tissulaires : tous les tissus sont en relation avec le même compartiment sanguin, de concentration plasmatique d'activité $C_p(t)$.



(notée dans la suite PTAC pour "plasma time-activity curve"), généralement à la suite d'une injection instantanée du traceur ("injection bolus") [107,108].

Pour déterminer le modèle le plus adéquat pour un traceur et un organisme donnés, des données expérimentales sont utilisées. On essaie de reproduire ces données avec différents modèles, puis on choisit, parmi ceux permettant de reproduire les données de manière satisfaisante, celui qui a le plus petit nombre de paramètres.

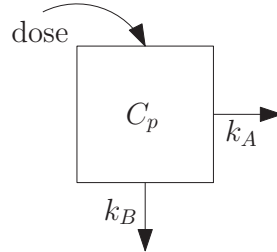
Un modèle à compartiments est caractérisé par le nombre de compartiments et leurs interactions ; nous allons décrire dans la suite quelques modèles. Dans les modèles à plusieurs compartiments, on considère que tous les tissus sont en relation avec le même compartiment sanguin, plus précisément avec le plasma artériel (voir fig. I.30). On considère donc que la concentration du traceur est homogène dans tout le plasma artériel – du moins dans la portion du corps que l'on étudie, le cerveau par exemple. On effectue également une autre approximation : en réalité, le traceur entre dans le tissu depuis l'artère et ressort dans la veine. La concentration d'activité peut ne pas être égale dans l'artère et la veine. Dans ces modèles, on suppose qu'elle l'est. D'autre part, on considère que seul le plasma est en relation avec les tissus – il peut y avoir des molécules du traceur liées aux cellules sanguines, par exemple, mais pour passer dans les tissus elles doivent auparavant se détacher des cellules sanguines et repasser dans le plasma. On pourrait comme dans [109] utiliser un modèle à plusieurs compartiments pour le sang ; nous ne représentons ici et dans la suite que le compartiment plasmatique.

I.2.2.1. Modèle à un compartiment

Dans ce modèle, on considère uniquement un compartiment : le compartiment sanguin, et on s'intéresse à la vitesse d'élimination du composé que l'on a injecté au

temps initial. En supposant que le composé est éliminé par deux voies différentes, on peut représenter cela par le schéma en fig. I.31.

Figure I.31 — Modèle à un compartiment sanguin. La dose est injectée directement dans le compartiment sanguin, où la concentration d'activité est $C_p(t)$. Les constantes de vitesse d'élimination du traceur par les deux voies A et B sont k_A et k_B . Source : d'après [106].



I.2.2.2. Modèle à deux compartiments (ou "à un compartiment tissulaire") [110]

On considère dans ce modèle qu'un tissu peut être représenté par un compartiment (voir fig. I.32). Dans ce compartiment le traceur peut être sous une forme libre et/ou liée non spécifique et/ou liée spécifique. "Lié spécifique" signifie que le traceur est lié à la cible qu'on étudie, tandis que "lié non spécifique" signifie que le traceur est lié à des molécules autres que la cible étudiée. Les constantes de vitesse d'échange du traceur entre les deux compartiments sont notées k_1 , en $\text{mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, du sang vers le tissu, et k_2 , en min^{-1} , du tissu vers le sang (ces unités sont expliquées en I.2.2.8.a).

Figure I.32 — Modèle à deux compartiments. Chaque tissu (concentration d'activité du traceur non métabolisé C_t) est en relation avec le plasma (concentration d'activité du traceur non métabolisé C_p) et est constitué d'un seul compartiment, contenant le traceur libre (F pour "free"), lié non spécifique (NS pour "non specific") et lié spécifique (SP pour "specific bound"). Source : [109]

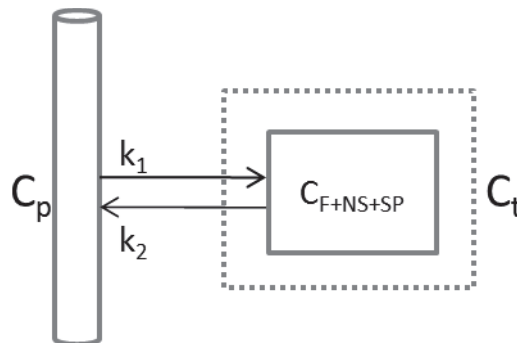
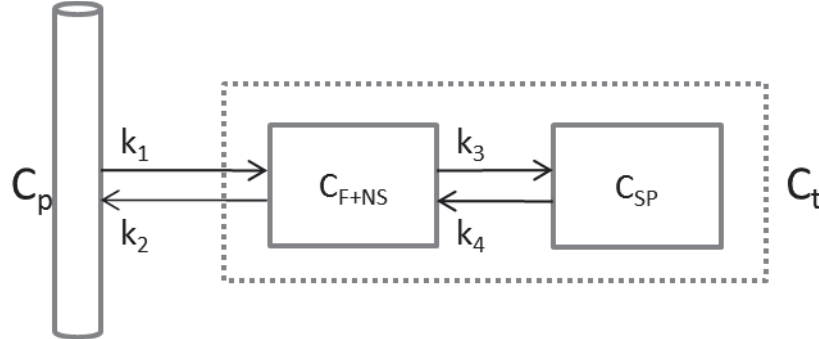


Figure I.33 – Modèle à trois compartiments. Chaque tissu (concentration d'activité du traceur C_t) est en relation avec le plasma (concentration d'activité du traceur C_p) et est constitué de deux compartiments, l'un contenant le traceur libre (F pour "free") et le traceur lié non spécifique (NS pour "non specific") et l'autre contenant le traceur lié spécifique (SP pour "specific bound"). Source : [109]



I.2.2.3. Modèle à trois compartiments (ou "à deux compartiments tissulaires") [111]

Dans ce modèle, on considère qu'un tissu est constitué de deux compartiments, un "libre" et un "lié spécifique" (voir fig. I.33). Le compartiment libre contient également le traceur lié de manière non spécifique. Les constantes de vitesse d'échange du traceur entre le plasma et le tissu sont toujours notées k_1 et k_2 ; celle du compartiment libre vers le compartiment lié est notée k_3 , celle du compartiment lié vers le compartiment libre k_4 . Ces deux dernières ont la même unité que k_2 . Une variante de ce modèle considère que la liaison spécifique est irréversible, c'est à dire que le compartiment lié spécifique est fermé : $k_4 = 0$ [112].

I.2.2.4. Modèle à quatre compartiments (ou "à trois compartiments tissulaires") [111]

Dans ce modèle, on considère qu'un tissu est constitué de trois compartiments, un *libre*, un *lié non spécifique* et un *lié spécifique*. En d'autres termes, le compartiment libre du modèle précédent est séparé en deux compartiments distincts : un libre et un non spécifique (voir fig. I.34). Les constantes de vitesse d'échange entre ces deux compartiments sont notées k_5 et k_6 .

I.2.2.5. Modèles avec tissu de référence

Deux modèles principaux avec tissu de référence existent : le modèle complet ("reference tissue method", RTM [113]) et le modèle simplifié (SRTM [114]) (voir fig. I.35), la différence entre les deux étant le nombre de compartiments du tissu étudié. Ils utilisent un tissu de référence à un compartiment, où le traceur ne se lie pas spécifiquement, de constantes de vitesse k'_1 et k'_2 , avec l'hypothèse $\frac{k_1}{k_2} = \frac{k'_1}{k'_2}$. L'utilisation de ces modèles est décrite au §I.2.2.8.b.

Figure I.34 – Modèle à quatre compartiments. Chaque tissu (concentration d'activité du traceur C_t) est en relation avec le plasma (concentration d'activité du traceur C_p) et est constitué de trois compartiments, l'un contenant le traceur libre (F pour "free"), un autre le traceur lié non spécifique (NS pour "non specific") et un autre le traceur lié spécifique (SP pour "specific bound"). Source : [109]

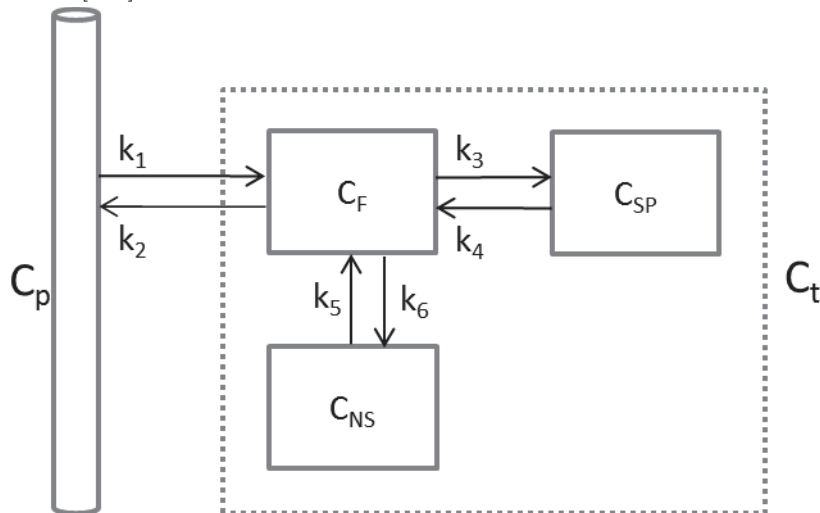
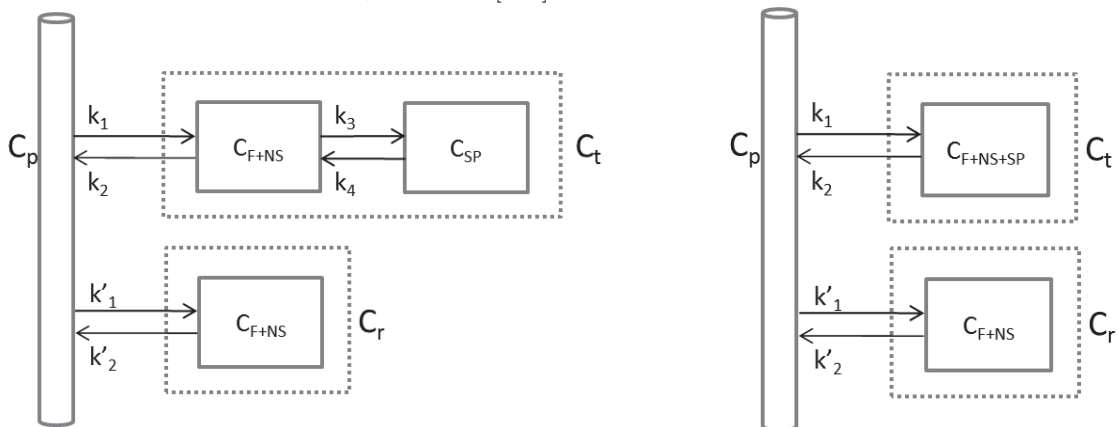


Figure I.35 – Modèles avec tissu de référence : à gauche, modèle complet ; à droite, modèle simplifié. Le tissu étudié a une concentration d'activité du traceur C_t ; le tissu de référence a une concentration d'activité C_r . Source : [109]



I.2.2.6. Résolution du modèle à trois compartiments

Le traceur étant par définition injecté à dose traceuse, il n'y a pas de saturation des récepteurs. Les paramètres du modèle sont alors reliés par les équations suivantes :

$$\frac{dC_{F+NS}(t)}{dt} = k_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_{F+NS}(t) + k_4 C_{SP}(t) \quad (I.17)$$

$$\frac{dC_{SP}(t)}{dt} = k_3 C_{F+NS}(t) - k_4 C_{SP}(t) \quad (I.18)$$

avec $C_p(t)$ la concentration d'activité du traceur non métabolisé dans le plasma artériel (PTAC), $C_{F+NS}(t)$ la concentration d'activité du traceur libre et lié non spécifique dans le tissu, $C_{SP}(t)$ la concentration du traceur lié spécifique dans le tissu.

On note $C_t(t)$ la concentration d'activité du traceur non métabolisé dans le tissu (sauf pour des traceurs comme le ^{18}F -FDG, pour lequel le second compartiment tissulaire est constitué du traceur métabolisé : $C_t(t)$ représente alors la concentration d'activité du traceur métabolisé et non métabolisé dans le tissu) :

$$C_t(t) = C_{F+NS}(t) + C_{SP}(t). \quad (I.19)$$

On peut bien additionner ces concentrations car à chaque fois le volume utilisé pour les calculer est celui du tissu entier. La solution de ce système de trois équations est [115] :

$$C_t(t) = C_p(t) \otimes \left\{ \frac{k_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \left[(k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_4) e^{-\alpha_2 t} \right] + \frac{k_1 k_3}{\alpha_2 - \alpha_1} (e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t}) \right\} \quad (I.20)$$

$$\text{avec } \alpha_{1,2} = \frac{k_2 + k_3 + k_4 \mp \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4}}{2}.$$

Ainsi, la concentration d'activité dans chaque tissu (quel que soit le nombre de compartiments dans le tissu) est la convolution de la PTAC avec une fonction propre au tissu, appelée la fonction de réponse impulsionnelle du tissu ("impulse response function", IRF) :

$$C_t(t) = (C_p \otimes IRF)(t). \quad (I.21)$$

avec

$$IRF(t) = \sum_{k=0}^{K-1} a_k e^{-b_k t}. \quad (I.22)$$

Pour le modèle à trois compartiments,

$$IRF(t) = a_0 e^{-b_0 t} + a_1 e^{-b_1 t} \quad (I.23)$$

où

$$\begin{aligned} a_0 &= \frac{k_1}{\alpha_2 - \alpha_1} (k_3 + k_4 - \alpha_1) ; \quad b_0 = \alpha_1 ; \\ a_1 &= \frac{k_1}{\alpha_2 - \alpha_1} (\alpha_2 - k_3 - k_4) ; \quad b_1 = \alpha_2. \end{aligned} \quad (\text{I.24})$$

L'IRF est une fonction bijective des paramètres $\{k_l\}_{(l=1..4)}$ du tissu [115].

Comme chaque structure contient une part de vaisseaux sanguins, la concentration mesurée dans le tissu i $C_{mes,i}$ (la TTAC du tissu i) est (en supposant qu'il n'y a pas de **radiométabolites** du traceur qui rentrent dans les structures) :

$$C_{mes,i}(t) = V_{b,i}C_s + (1 - V_{b,i})C_{t,i}(t) \quad (\text{I.25})$$

avec $V_{b,i}$ la fraction de sang dans le tissu i et C_s la concentration d'activité dans le sang. Cette formule est illustrée par le schéma de synthèse en fig. I.36. La connaissance des TTACs (les courbes de $C_{mes,i}(t)$ en fonction du temps pour tout i) et de la PTAC permet le calcul des paramètres d'organes (ou "paramètres pharmacocinétiques") correspondants k_i . On appelle la PTAC "fonction d'entrée" (FE) des modèles à compartiments.

I.2.2.7. Modèle à compartiments du ^{18}F -FDG

Le ^{18}F -FDG suit un modèle à trois compartiments. Sa forme libre est le ^{18}F -FDG dans le tissu, sa forme liée est le FDG-6-Phosphate (FDG-6-PO4). k_1 représente donc le transfert du ^{18}F -FDG du sang au tissu, k_2 le transfert du ^{18}F -FDG du tissu au sang, k_3 la phosphorylation du ^{18}F -FDG et k_4 la déphosphorylation du FDG-6-PO4. Le modèle avec $k_4 = 0$ a été initialement proposé [112], puis le modèle avec $k_4 \neq 0$, à l'origine pour le cerveau [116]. Les arguments en faveur d'un k_4 nul sont que la déphosphorylation est considérée comme négligeable chez les mammifères (sauf dans les reins et le foie [117]) et que des études de simulation ont montré qu'un k_4 non nul pouvait résulter d'hétérogénéités dans le tissu plutôt que d'une réelle déphosphorylation [118]. Cependant, même si k_4 est faible, il a été montré qu'il est significatif dans le cerveau : la concentration de traceur lié augmente dans le cerveau humain pendant 90 minutes, reste constante, puis diminue lentement [116], cette diminution étant une preuve que k_4 est non nul.

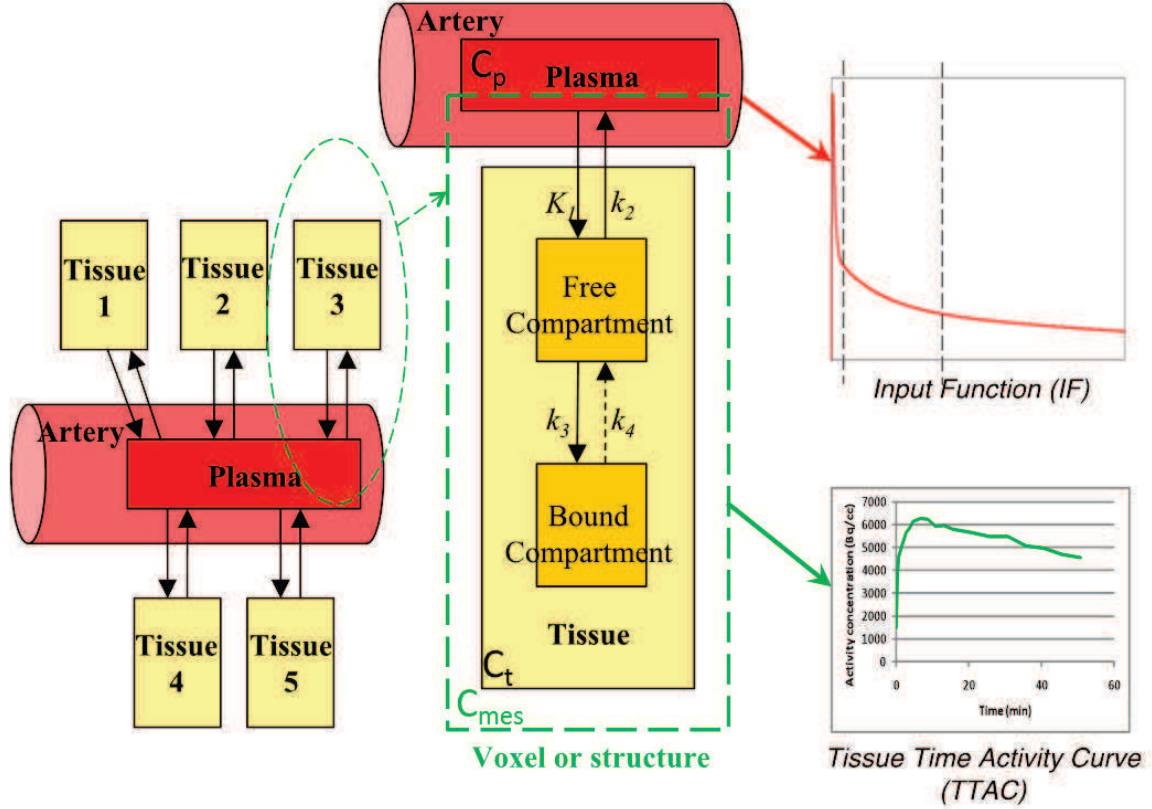
Le modèle avec k_4 non nul a été raffiné pour prendre en compte la fraction vasculaire V_b (voir éq. I.25) [33, 119].

On considère dans toute la suite le cas $k_4 \neq 0$.

I.2.2.7.a. Plasma et sang total, veine et artère

La fonction d'entrée est par définition la concentration plasmatique artérielle d'activité du traceur non métabolisé. Elle est a priori différente de la concentration d'activité dans le sang total C_s de l'éq. I.25. En effet, le sang total est composé du sang

Figure I.36 – Schéma récapitulatif pour le modèle à trois compartiments. La fonction d'entrée ("input function") est la concentration d'activité dans le plasma artériel. La TTAC d'un voxel ou d'une structure est la représentation en fonction du temps de la concentration d'activité mesurée dans ce voxel ou cette structure C_{mes} . Cette concentration d'activité est due en partie à celle dans le sang et en partie à celle dans le tissu C_t . Chaque tissu est composé de deux compartiments, un libre ("free") et un lié ("bound"). k_4 est parfois supposé nul.



veineux et du sang artériel. De plus, le sang artériel n'est pas composé que de plasma. Enfin, le plasma artériel peut contenir des radio-métabolites en plus du traceur non métabolisé.

Sang artériel et plasma

L'activité du sang artériel est la somme de l'activité du traceur non métabolisé dans le plasma, mais aussi de l'activité des métabolites du traceur dans le plasma ainsi que de l'activité du traceur lié aux protéines du sang. Pour un traceur quelconque, la fonction d'entrée est donc a priori différente de la concentration d'activité dans le sang artériel.

Cependant, dans le cas du ^{18}F -FDG, ces deux concentrations sont considérées comme égales. En effet, le ^{18}F -FDG n'est pas métabolisé dans le sang, et la concentration du ^{18}F -FDG dans le plasma et dans les globules rouges est à peu près la

même. Au sujet de ce deuxième point, il a été montré [120] que chez l'homme la concentration d'activité dans des prélèvements artériels était la même dans le sang et dans le plasma à partir de 4 minutes, avec une différences assez faible avant (25% au maximum). Chez le petit animal le ratio concentration plasmatique d'activité / concentration d'activité dans le plasma a été modélisé par une constante très proche de 1 [121], par une exponentielle décroissante tendant vers une asymptote [122, 123] valant 1.165, ou encore par d'autres méthodes dont une modélisation compartimentale du sang [124]. Nous considérons dans la suite que pour le ^{18}F -FDG la fonction d'entrée est égale à la concentration d'activité dans le sang artériel, tout en gardant à l'esprit qu'il s'agit une approximation, surtout juste après l'injection.

Sang artériel et sang veineux

La concentration d'activité dans le sang artériel est a priori différente de celle dans le sang veineux pour un traceur quelconque [125]. Pour certains traceurs, un équilibre s'établit au bout d'un certain temps [126–128], pour d'autres non [129, 130]. Parfois l'équilibre n'est valable qu'entre le sang total veineux et le sang total artériel, et pas entre la concentration d'activité du traceur non métabolisé dans le plasma artériel (PTAC) et celle du traceur non métabolisé dans le plasma veineux [125].

Le ^{18}F -FDG fait partie des traceurs atteignant un équilibre précoce entre la veine et l'artère [116] : à partir de 10-15 minutes après l'injection et pendant toute la durée des examens, on considère que la concentration artérielle dans le sang veineux est la même que celle dans le sang artériel [70]. Des méthodes plus poussées ont été proposées pour modéliser les cinétiques artérielle et veineuse dans tout le corps en tenant compte de la dispersion du traceur dans le sang ainsi que du temps de trajet du traceur dans le corps [131].

Approximation du ^{18}F -FDG

Dans la suite, nous considérons que pour le ^{18}F -FDG, la concentration d'activité dans le sang C_s est la même que la PTAC, c.-à-d. $C_s = C_p$, en gardant à l'esprit qu'il s'agit d'une approximation, surtout peu après l'injection. On peut alors réécrire l'éq. I.25 sous la forme que nous utiliserons dans la suite :

$$C_{mes,i}(t) = V_{b,i}C_p + (1 - V_{b,i})C_{t,i}(t). \quad (\text{I.26})$$

I.2.2.7.b. Indétermination

L'équation I.26 peut être écrite grâce à l'équation I.21 :

$$C_{mes}(t) = V_b C_p(t) + (1 - V_b) C_p(t) \otimes IRF_t(t). \quad (\text{I.27})$$

Pour tout réel $\alpha > 0$, elle peut également être écrite :

$$C_{mes}(t) = \frac{V_b}{\alpha} \alpha C_p(t) + (1 - \frac{V_b}{\alpha}) \alpha C_p(t) \otimes \frac{1 - V_b}{\alpha(1 - \frac{V_b}{\alpha})} IRF_t(t). \quad (I.28)$$

Ainsi pour tout réel $\alpha > 0$, les jeux de paramètres

$$\begin{pmatrix} V_b \\ c_p \\ IRF(t) \end{pmatrix} \text{ et } \begin{pmatrix} \frac{V_b}{\alpha} \\ \alpha c_p \\ \frac{1 - V_b}{\alpha - V_b} IRF(t) \end{pmatrix}$$

sont équivalents pour le calcul des cinétiques mesurées. L'estimation doit donc être contrainte, soit en fixant un paramètre, soit en fixant un point de la fonction d'entrée (grâce à des prélèvements sanguins par exemple), soit en donnant une relation entre des paramètres.

I.2.2.8. Paramètres des modèles : définitions et méthodes d'estimation

La quantification en TEP au deuxième sens défini dans I.2.1.2, c'est à dire la quantification de la fonction biologique, repose sur l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. Cette quantification est très difficile et dépend de nombreux facteurs. En oncologie la principale méthode utilisée en clinique ne s'intéresse pas aux paramètres pharmacocinétiques. Elle consiste juste à comparer la concentration d'activité dans la tumeur à celle du fond ("SUV", pour "standard uptake value" [20, 41]). De nombreuses variantes ont été proposées, pour essayer d'être le moins sensible possible à la méthode de préparation du patient, aux caractéristiques de la caméra, à la méthode de reconstruction etc., afin d'obtenir des résultats comparables et reproductibles. Ce n'est encore pas le cas.

Pour une meilleure compréhension des phénomènes biologiques, la connaissance des paramètres pharmacocinétiques est incontournable.

I.2.2.8.a. Définitions et ordres de grandeur

Les paramètres d'organes pertinents pour la pharmacocinétique sont les vitesses de transfert des modèles à compartiments k_i . Elles dépendent du tissu, de l'individu et du traceur. Leur unité est min^{-1} , sauf k_1 qui a pour unité $\text{mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. En effet on peut voir dans les éq. I.17 et I.18 que les $\{k_i\}_{i>1}$ ont la dimension d'une concentration d'activité dans le tissu divisée par un temps divisée par une concentration d'activité dans le tissu, c'est à dire T^{-1} . En revanche, k_1 a la dimension de $\frac{dC_{F+NS}(t)}{dt} \times \frac{1}{C_p(t)}$, c'est-à-dire d'une concentration d'activité dans le tissu divisée par un temps divisée par une concentration d'activité dans le plasma. Son unité est donc $\frac{1}{\text{min}} \frac{\text{Bq/cc}_{tissu}}{\text{Bq/cc}_{plasma}} = \frac{1}{\text{min}} \frac{\text{cc}_{plasma}}{\text{cc}_{tissu}}$. On exprime plutôt les cc_{plasma} en mL (de plasma) et les cc_{tissu} en g (de tissu).

La fraction vasculaire (fraction de sang dans les tissus) V_b est également importante. Elle est indépendante du traceur (à moins qu'il ne soit vasodilatateur ou vasoconstricteur) mais dépend de l'individu et du tissu.

Les k_i et V_b sont appelés "microparamètres". Ils sont difficiles à évaluer. On se contente souvent d'étudier des macroparamètres, combinaisons de microparamètres ayant un sens physiologique et plus faciles à évaluer. Nous allons en présenter quelques uns.

$K_i = \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3}$ est un paramètre utile par exemple dans l'étude des tumeurs avec le ^{18}F -FDG [132, 133]. K_i est un paramètre plus robuste que k_3 , qui est aussi adapté à l'étude des tumeurs, vis à vis du raccourcissement de la durée de l'examen. En effet, une étude [133] montre que la réduction de la durée de l'examen TEP de 60 à 40 minutes induit une variation de 20-30% pour l'estimation de k_3 et de seulement 3-5% pour l'estimation de K_i .

On définit également pour le ^{18}F -FDG le $MRGlu$ pour "metabolic rate of glucose", appelé $cMRGlu$ dans le cerveau (pour cerebral MRGlu). Il mesure la consommation de glucose et est donc avec K_i un paramètre crucial dans l'étude des tumeurs en ^{18}F -FDG [133, 134]. Il est aussi utilisé entre autres pour étudier la maladie d'Alzheimer, qui provoque une baisse de $cMRGlu$ [119]. L'unité du $MRGlu$ est $\text{mg}/(100\text{g}.\text{min})$. On peut l'exprimer en fonction de K_i [116] :

$$MRGlu = \frac{C_{pf}}{LC} \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} \quad (\text{I.29})$$

$$= \frac{C_{pf}}{LC} K_i, \quad (\text{I.30})$$

avec C_{pf} la concentration de glucose dans le plasma artériel (glucose froid, non radioactif) et LC une constante nommée "lumped constant". LC est le ratio entre l'extraction nette de ^{18}F -FDG et l'extraction nette de glucose, à l'équilibre, en supposant que la concentration des deux substances dans le plasma est égale [41, 112]. Elle permet de transformer l'information sur la consommation de ^{18}F -FDG en information sur la consommation de glucose. Elle a été estimée à des valeurs autour de 0.4 à 1 [135, 136], elle dépend de si on considère le traceur réversible ou non et varie en particulier en cas de tumeur. Sa variation a été peu étudiée.

Le potentiel de liaison BP ("binding potential") est défini par $BP = \frac{k_3}{k_4}$. Il est proportionnel au nombre de récepteurs pour un ligand.

Le volume de distribution total, V_t , représente la distribution du traceur à l'équilibre entre le plasma et le tissu. Il n'est défini que pour les traceurs réversibles. Pour un modèle à un compartiment tissulaire $V_t = \frac{k_1}{k_2} + V_b$; pour un modèle à deux compartiments tissulaires, $V_t = \frac{k_1}{k_2} (1 + \frac{k_3}{k_4} + V_b)$. C'est le volume de sang qui contient la même quantité de traceur qu'une unité volumique de tissu (comprenant les structures vasculaires). Une variante de la définition ne prend pas en compte les V_b , dans ce cas c'est le volume de sang qui contient la même quantité de traceur qu'une unité volumique de tissu sans structure vasculaire.

Des valeurs typiques de paramètres pour le ^{18}F -FDG sont pour la matière grise $k_1 = 0.102 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $k_2 = 0.130 \text{ min}^{-1}$, $k_3 = 0.0068 \text{ min}^{-1}$, $k_4 = 0.0334 \text{ min}^{-1}$. Une valeur typique de $cMRGlu$ avec $LC = 0.52$ est $6 - 8 \text{ mg}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ pour la matière grise et $2.5 - 4 \text{ mg}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ pour la matière blanche [137, 138]. V_b est très petit – typiquement 2-4% dans le cerveau [139], mais les erreurs dues à une mauvaise estimation de V_b peuvent être importantes surtout juste après l'injection, quand la grande majorité du traceur se trouve encore dans le sang [140]. Plusieurs publications donnent des valeurs de V_b [141–145], mais V_b change dans le cerveau lors de maladies cérébrovasculaires, de tumeurs [146], et peut même changer au cours de la journée [147]. La connaissance de V_b dans les tumeurs est importante pour le diagnostic et le planning de traitement car la croissance d'une tumeur dépend de sa vascularisation. V_b à la surface de la tumeur varie inversement proportionnellement à sa taille de 3 à 15% [146].

L'étude des macroparamètres n'est cependant pas toujours suffisante car ils n'incluent pas toutes les informations fournies par les microparamètres. En particulier, k_1 joue un rôle très important juste après l'injection du traceur ; k_3 donne des informations d'importance pour le diagnostic et la réponse thérapeutique pour certains cancers, alors que le $MRGlu$ ne suffit pas [33, 133], et est peut-être une mesure plus spécifique de l'hypoxie que K_i [148].

I.2.2.8.b. Méthodes d'estimation des paramètres

Nous allons d'abord présenter des méthodes d'estimation de paramètres qui sont rarement mesurés et souvent considérés comme constants, puis l'estimation de paramètres sans utiliser la "fonction d'entrée" C_p , au moyen des tissus de référence, puis les méthodes utilisant la fonction d'entrée.

Méthodes d'estimation des paramètres "constants"

Estimation des V_b

Pour estimer le V_b moyen du cerveau, on utilise un traceur qui reste dans le sang, par exemple le monoxyde de carbone marqué à l' ^{15}O ou au ^{11}C : V_b est alors égal au rapport entre la concentration moyenne d'activité dans le cerveau et la concentration d'activité dans une structure sanguine périphérique (corrigée de la proportion différente de globules rouges, auxquels le traceur est fixé, entre les petits vaisseaux du cerveau et les grandes veines où le prélèvement est effectué) [149–151]. Ceci ne fournit cependant pas la valeur de V_b pour chaque structure cérébrale.

Estimation de LC

LC peut être déterminée en marquant du glucose au ^{11}C [41]. Le plus souvent, on utilise une valeur arbitraire pour LC et on se contente de comparer des valeurs de $MRGlu$ obtenues dans les mêmes conditions (donc avec une LC supposée identique).

Estimation des paramètres grâce aux modèles avec tissu de référence

Nous verrons dans la suite que l'obtention d'une fonction d'entrée C_p fiable est problématique. La méthode du tissu de référence permet de se passer de l'estimation de la fonction d'entrée. Les modèles avec tissus de référence sont décrits en I.2.2.5. Ils sont particulièrement utilisés pour l'étude de ligands de neurorécepteurs [109]. La concentration d'activité dans le tissu étudié est exprimée comme une fonction de la concentration d'activité dans un tissu dit *de référence*. Ce dernier est un tissu ne possédant pas de récepteurs spécifiques pour le ligand étudié. Deux modèles principaux avec tissu de référence existent : le modèle complet ("reference tissue method", RTM [113]) et le modèle simplifié (SRTM [114]) (voir I.2.2.5). La différence entre les deux modèles est le nombre de compartiments pour le tissu étudié (un ou deux), le tissu de référence ayant toujours un seul compartiment [152]. En réalité, le tissu utilisé comme référence suit parfois un modèle à deux compartiments tissulaires : le cervelet chez l'homme, par exemple [153], mais il a été vérifié que la méthode était quand même valide [113]. Les deux hypothèses principales du modèle sont que le volume de distribution du traceur non lié spécifiquement (c.-à-d. k_1/k_2) est le même dans le tissu étudié et le tissu de référence et que le tissu de référence n'est pas affecté par la pathologie étudiée [114] (le tissu de référence qui donne les meilleurs résultats est le cervelet ; cette méthode est donc difficilement applicable en cas de maladie affectant cette structure). On suppose également que les V_b sont nuls. La méthode simplifiée suppose que l'échange entre le compartiment libre et le compartiment lié spécifique du tissu étudié est assez rapide pour qu'on les approxime par un seul compartiment. L'estimation des paramètres se fait au moyen de méthodes graphiques (voir I.2.2.8.b) ou par fit des courbes (par exemple avec des méthodes des moindres carrés). Si le traceur se lie de manière spécifique dans le tissu de référence, le taux de liaison spécifique dans le tissu étudié est sous-estimé. Or le comportement du traceur dans le tissu de référence peut être modifié par la thérapie par exemple.

Le RTM [114] et le SRTM [154] ont entre autres été utilisés avec succès pour l'étude du système dopaminergique chez l'homme. Les modèles ont également été appliqués à d'autres traceurs, pour lesquels le SRTM obtient de meilleurs résultats que le RTM [142, 155]. Ces modèles ne sont pas utilisables pour le ^{18}F -FDG car il n'existe pas de région de référence pour ce traceur : la phosphorylation a lieu dans tous les tissus où il entre.

Pour le SRTM, une étude a montré que l'estimation des paramètres était peu sensible au bruit (la robustesse de ce modèle est due en partie à son faible nombre de paramètres (3) [154]). Ceci est contredit par une autre étude [142].

L'avantage d'utiliser les méthodes avec tissu de référence est qu'elles ne nécessitent pas de prélèvements sanguins, ni de connaître la fonction d'entrée (même si de meilleurs résultats sont obtenus en utilisant des prélèvements sanguins [142]). Les inconvénients sont la nécessité d'avoir un tissu de référence fiable (il peut ne pas exister de tissu de référence du tout [156, 157]), bien segmenté et non affecté par le volume partiel [157], l'accès au rapport des k_1 dans les deux régions au lieu du k_1 de la région étudiée, et une estimation erronée lorsque V_b n'est pas nul [109].

Estimation avec la fonction d'entrée

Méthodes graphiques

Les méthodes graphiques sont des méthodes robustes permettant d'estimer les macroparamètres. Les méthodes principales sont la méthode de Patlak-Gjedde [158, 159] pour un traceur irréversible ($k_4 = 0$), parfois appliquée à des traceurs réversibles avec un k_4 faible, et la méthode de Logan pour les traceurs réversibles. La méthode de Patlak permet de déterminer K_i , la méthode de Logan V_t . Elles prennent en entrée la PTAC et la TTAC de la structure étudiée. Elles reposent sur des changements de variables.

La méthode de Patlak consiste à tracer la courbe $\frac{C_m(t)}{C_p(t)} = f(t^*)$, avec le temps modifié $t^* = \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)}$, $C_p(t)$ la fonction d'entrée, $C_m(t)$ la TTAC mesurée. On obtient pour t (et t^*) assez grand une droite de pente K (si k_4 est bien négligeable) : $\frac{C_m(t)}{C_p(t)} = At^* + B$. Pour le modèle à deux compartiments tissulaires, $A = K_i$.

Des améliorations de la méthode de Patlak ont été proposées [160–162]. La méthode peut être modifiée pour les modèles avec tissu de référence en remplaçant la PTAC par la concentration d'activité dans le tissu de référence.

La méthode de Logan consiste à tracer $\frac{\int_0^t C_m(\tau) d\tau}{C_m(t)} = f(t^*)$ avec le même temps modifié t^* que pour la méthode de Patlak. On obtient pour t (et t^*) assez grand une droite $\frac{\int_0^t C_m(\tau) d\tau}{C_m(t)} = A't^* + B'$ de pente $A' = V_t$.

La méthode de Logan peut aussi être adaptée pour le modèle avec tissu de référence.

Estimation des microparamètres

L'estimation des microparamètres se fait grâce à un fit de la TTAC du tissu étudié avec un modèle de fonction de réponse du tissu (voir éq. I.22).

I.3. Méthodes d'estimation de la fonction d'entrée

Comme indiqué précédemment, on appelle *fonction d'entrée* la concentration d'activité du traceur non métabolisé dans le plasma artériel. Sa connaissance est essentielle pour les études pharmacocinétiques. Nous allons présenter sa forme puis les principales méthodes pour la déterminer.

I.3.1. Allure de la fonction d'entrée

La fonction d'entrée d'un traceur a typiquement l'allure présentée fig. I.37. Elle est composée de trois parties : un pic, correspondant à l'injection, puis une partie intermédiaire correspondant à l'extraction du traceur par les organes, enfin la queue de la courbe qui représente l'élimination du traceur. Un modèle paramétrique pour la

Figure I.37 – Allure d’une fonction d’entrée

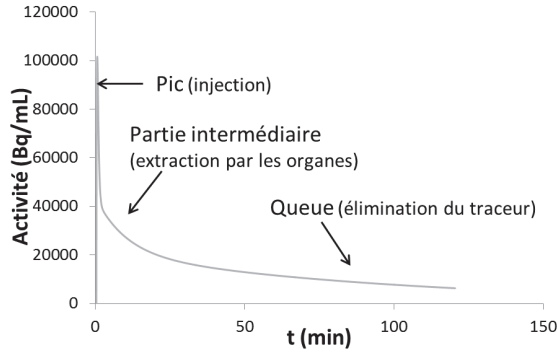
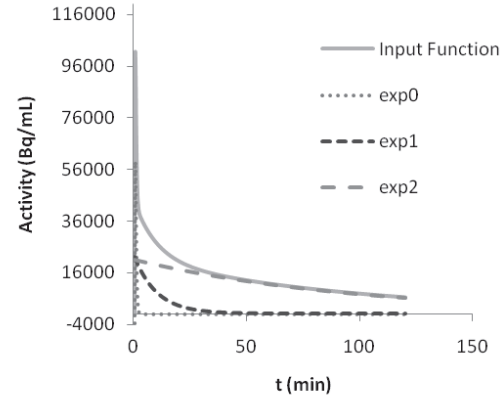


Figure I.38 – Une fonction d’entrée selon le modèle de Feng et la contribution de ses trois termes.



fonction d’entrée à été proposé par Feng et al. [137] pour une injection instantanée, originellement pour le ^{18}F -FDG. Chacune des trois parties de la courbe décrites ci-dessus est modélisée par une exponentielle (voir fig. I.38) :

$$C_p(t) = (A_0(t - \tau) - A_1 - A_2)e^{-\lambda_0(t-\tau)} + A_1e^{-\lambda_1(t-\tau)} + A_2e^{-\lambda_2(t-\tau)} \quad (\text{I.31})$$

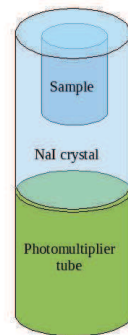
avec A_i des amplitudes, λ_i des constantes de temps inverses ($\lambda_0 > \lambda_1 > \lambda_2$) et τ un délai modélisant le temps de trajet du traceur entre l’injection et l’arrivée près des organes [137]. Pour $C_p(t)$ en Bq/cc et avec t en min, τ est en min, $\{\lambda_i\}_{i \in \llbracket 0;2 \rrbracket}$ en min^{-1} , A_0 en Bq/cc/min et A_1 et A_2 en Bq/cc. Ce modèle a été beaucoup utilisé ainsi que de nombreuses variantes [163], pour plusieurs traceurs (par exemple le ^{11}C -rolipram [156]). De manière générale, il est difficile de modéliser par une même fonction analytique à la fois le pic et la queue de la fonction d’entrée [125, 164] ; ce modèle n’y échappe pas, comme reconnu dès le premier article [137]. Plusieurs études ont ainsi modifié [71] ce modèle en ajoutant une contrainte sur le pic [156], en modélisant le pic par une autre fonction (un triangle par exemple [164]) ou en le remplaçant par des TTACs cardiaques [165].

D’autres modèles pour la fonction d’entrée ont été proposés [166, 167], comme des **splines** [168], une somme de deux exponentielles convoluées avec une gaussienne [169], une formule pour la double fonction d’entrée artère et veine dans le foie [140], une formule pour le ^{18}F -FDG dans le foie (il y est métabolisé) suite à une injection créneau [170].

I.3.2. La référence : les prélèvements artériels

La méthode de référence pour l’estimation de la fonction d’entrée est d’effectuer des prélèvements artériels pendant l’examen [116, 117, 171, 172]. Chez l’humain les prélèvements sont effectués le plus souvent manuellement au niveau de l’artère radiale

Figure I.39 – Compteur puits. L'échantillon est placé dans un cristal scintillateur ; le signal est amplifié par un photomultiplicateur. Crédit : Tekks / CC-ASA-3.0 [176]



(poignet).

Remarque : En ^{18}F -FDG, la méthode de routine est de prélever 20 échantillons [173]. Des travaux se sont intéressés à déterminer le nombre minimal de prélèvements nécessaires [174, 175].

Après chaque prélèvement, l'échantillon de sang est centrifugé pour obtenir le plasma. L'échantillon de plasma est ensuite placé dans un "compteur puits" (voir fig. I.39) pour déterminer sa concentration d'activité. Celle-ci est ensuite corrigée de la décroissance. La fraction de métabolites est également déterminée le cas échéant. On obtient ainsi des points de la PTAC. La PTAC elle-même est obtenue par exemple en interpolant linéairement ces points ou en ajustant ("fit") un modèle de courbe à ces points [177].

Inconvénients des prélèvements artériels

Cette méthode invasive nécessite la pose d'un cathéter artériel et ne peut être réalisée en routine clinique à cause d'un faible [125, 178] risque de complications potentiellement vitales : formation d'hématome, infection locale, **sepsis**, **thrombose artérielle**, **sclérose** artérielle, **ischémie** irréversible des tissus, **pseudo-anévrisme** [179–184]. Elle est douloureuse et provoque l'inconfort des patients, qui risquent de ne pas la tolérer pour les examens suivants nécessaires à l'évaluation de l'évolution d'une maladie. Elle décourage des patients et des volontaires sains de participer à des études. De plus elle expose le personnel médical à plus de radiations et au risque associé à la manipulation de sang [184–186]. Le personnel doit être bien entraîné, la méthode est laborieuse et sujette à erreurs.

Les prélèvements artériels représentent la méthode de référence pour l'estimation de la fonction d'entrée, mais l'estimation n'est pas pour autant parfaite. En effet de nombreuses sources d'erreurs non négligeables sont présentes tout au long de la chaîne d'estimation :

- certains traceurs comme le ^{11}C -PiB "collent" aux parois des vaisseaux sanguins ;

la concentration d'activité dans les prélèvements sanguins n'est donc pas représentative de la concentration d'activité dans le sang *in vivo* ;

- il y a un décalage temporel entre la fonction d'entrée à l'endroit de l'étude et celle au lieu de prélèvement [170], dans le cas d'une étude cerveau par exemple : le traceur arrive au point de prélèvement plusieurs secondes après son arrivée dans le cerveau, car la distance du cœur au point de prélèvement est supérieure à la distance du cœur au cerveau ;
- dans le cas par exemple d'une injection instantanée, le trajet du traceur dans l'artère provoque une dispersion, un étalement du traceur. Comme la distance de trajet est différente entre le cœur et le point de prélèvement d'une part et le cœur et la zone étudiée d'autre part, la dispersion n'est pas la même en ces deux endroits. La correction de la dispersion est compliquée. Elle dépend des caractéristiques de réponse impulsionnelle du système sanguin du patient [187] ;
- ce délai et cette dispersion sont augmentés par le dispositif de prélèvement. Leur connaissance est cruciale pour le calcul des paramètres k_1 et k_2 des modèles à compartiments [183] ;
- une calibration croisée précise entre la caméra TEP et le compteur de radioactivité des prélèvements est nécessaire (à ce sujet et sur le délai et la dispersion, voir [137, 170, 188–197]) ;
- l'interpolation linéaire des prélèvements fournit une estimation imprécise de la fonction d'entrée si les prélèvements sont trop peu nombreux ou trop espacés. Un article montre qu'il faudrait des prélèvements espacés de 15 s maximum, pour ne pas manquer le pic et pouvoir estimer correctement le délai entre la fonction d'entrée au lieu de prélèvement et au lieu de l'étude ainsi que les paramètres k_1 , k_2 et V_b [198]. L'automatisation des prélèvements au moyen d'un robot permet d'effectuer de nombreux prélèvements [199] ou d'analyser le sang en continu [200]. Elle permet aussi de réduire les coûts en personnel et les risques liés à la manipulation du sang pour les infirmiers, mais les autres inconvénients sont toujours présents.

1.3.3. Des prélèvements sanguins plus aisés : veineux et veineux artérialisés

Pour éviter les inconvénients d'un cathéter artériel, on peut effectuer des prélèvements veineux. Cependant, comme nous l'avons vu, la concentration d'activité dans le sang veineux n'est pas identique à celle dans le sang artériel pour tous les traceurs et à tous temps. Une étude montre que pour le traceur utilisé la corrélation avec les prélèvements artériels est très dépendante de l'endroit du prélèvement veineux et de la valeur du flux sanguin, le meilleur endroit semblant être une large veine sur le dos de la main [126].

Une solution alternative est d'effectuer des prélèvements veineux artérialisés [201], qui a été employée avec succès pour plusieurs traceurs [125]. Elle consiste à chauffer la main où est effectué le prélèvement veineux, par exemple en la plongeant dans de

l'eau chaude. Cela détourne du sang artériel vers les veines [116, 202]. L'avantage des prélèvements artérialisés est qu'ils évitent le cathéter artériel ainsi que l'inconfort et les risques liés tout en se rapprochant d'un prélèvement de sang artériel ; ses inconvénients sont qu'il faut toujours mettre en place un dispositif, effectuer des prélèvements sanguins fréquents, que la procédure est longue (long temps de chauffage de la main requis) [202] et qu'il n'est pas sûr que ces prélèvements soient vraiment équivalents à des prélèvements artériels – une étude obtient par exemple une surestimation de K_i de 10% [201].

Pour le ^{18}F -FDG, après 30 minutes les concentrations d'activité dans le sang artériel et dans le sang veineux artérialisé sont très similaires [173, 203]. L'utilisation de prélèvements veineux non artérialisés a également été validée pour ce traceur [116] (voir I.2.2.7.a).

I.3.4. Fonction d'entrée mesurée dans l'image (IDIF)

A cause de la difficulté à obtenir des prélèvements sanguins fiables pour estimer la fonction d'entrée, certains ont proposé de la mesurer directement dans les images TEP [70, 80, 204–211]. On appelle ces méthodes "**IDIF**" (image-derived input function). Il s'agit d'estimer la PTAC à partir de la concentration d'activité mesurée dans l'image d'une structure composée principalement de sang, comme le cœur [212], dont le ventricule gauche [120, 213–215]), ou des artères, par exemple fémorale [216]. Il a été montré que l'utilisation des aortes ascendante [203] et abdominale [217] donne une meilleure estimation du MRGlu que le ventricule gauche [205, 206]. Le ventricule gauche est plus gros donc moins soumis au volume partiel que les artères, mais il est en mouvement pendant l'acquisition. Pour les études cerveau [125], ce sont généralement les carotides qui sont utilisées [64, 70, 72, 80, 147, 216, 218, 219], et dans une moindre part les sinus veineux, au volume plus grand mais contenant du sang veineux [125, 220]. Une étude a même proposé l'aorte pour l'étude du $c\text{MRGlu}$ [221].

Une fois la valeur de la fonction d'entrée mesurée dans chaque frame de l'image, la fonction d'entrée elle-même peut être obtenue par exemple en interpolant linéairement ces points ou en ajustant ("fit") un modèle de courbe à ces points [169], comme pour les prélèvements artériels.

Des variantes ont été proposées [222], certaines combinent les images de plusieurs structures vasculaires et plusieurs prélèvements [223], d'autres utilisent l>IDIF couplée à une autre méthode (par exemple l>IDIF pour la fin de la courbe et le fit avec un modèle à compartiment pour le début [147]).

La détermination des voxels utilisés pour estimer l>IDIF peut être effectuée directement sur l'image TEP [64, 69–73] ou grâce à un recalage avec une image IRM [80–82]. L'IRM permet a priori une segmentation plus précise, mais impose un examen supplémentaire en plus du TEP et un très bon recalage avec celui-ci. Ce recalage est délicat en particulier pour les carotides : le recalage clinique habituel recale bien le cerveau mais pas forcément les carotides [81], et selon la position de la tête la forme des carotides peut changer entre l'examen TEP et l'examen IRM. Cela induit des segmentations erronées [64]. Ce problème pourra être résolu grâce aux nouvelles ca-

méras PET/IRM [125]. La segmentation sur l'image TEP peut être manuelle [70] ou automatique [69, 73–76]. Elle n'évalue pas de manière précise le volume des carotides, ce qui peut poser problème pour la correction de volume partiel [125]. D'autres méthodes mathématiques pour identifier l'IDIF sans segmentation ont été proposées, elles sont décrites dans le paragraphe I.3.6.

Les avantages de l'IDIF sont qu'elle permet d'obtenir la fonction d'entrée à l'endroit même de l'étude donc qu'il n'y a pas de délai ni de dispersion, et qu'elle permet d'éviter tous les problèmes liés aux prélèvements sanguins – sauf certaines variantes qui s'appuient sur un ou quelques prélèvements.

Les inconvénients de cette méthode sont

- la nécessité d'avoir une structure sanguine dans l'image étudiée ;
- la difficulté à segmenter correctement la structure vasculaire, surtout dans le cas des carotides [64] ;
- une image de la structure vasculaire très bruitée à cause de sa faible taille et donc une IDIF très bruitée, surtout dans les premières frames qui comportent peu de coups ;
- une estimation de l'IDIF entachée d'erreur à cause du volume partiel [203, 205, 216, 224], surtout pour les carotides, dont la taille est proche de la résolution de l'image [125] ;
- un échantillonnage imposé par le découpage temporel des images TEP ;
- une mauvaise estimation du pic de la fonction d'entrée à cause du découpage temporel grossier des images TEP [70], du volume partiel, d'une éventuelle saturation des détecteurs [225] ;
- une mesure de la concentration d'activité dans le sang total, qui n'est pas toujours égale à celle dans le plasma (voir I.2.2.7.a), par exemple pas en présence de radio-métabolites.

L'utilisation directe de telles fonctions d'entrée dans la modélisation compartimentale produit des paramètres peu fiables [226]. Une correction du volume partiel est nécessaire [120, 206, 213, 215, 216, 227, 228], sauf pour certaines méthodes particulières [229]. La correction de volume partiel peut être effectuée par les méthodes décrites en I.1.2.3.c, ou en utilisant des prélèvements sanguins [69, 70, 230]. Les méthodes IDIF qui s'appuient sur au moins un prélèvement sanguin sont celles obtenant les meilleurs résultats [224, 231]. Elles permettent aussi de corriger des métabolites lorsqu'il y en a [216].

Des méthodes IDIF peuvent obtenir de bons résultats sur un traceur, mais de beaucoup moins bons pour d'autres [231]. Les méthodes sont donc à revalider pour chaque traceur. Les traceurs pour lesquels l'estimation du MRGlu avec l'IDIF est la plus précise sont ceux qui sont lentement ou pas du tout métabolisés et qui ont une faible décroissance radioactive (^{18}F -FDG, ^{11}C -(R)-rolipram par exemple, contrairement à ^{11}C -PBR28 [231]). En effet, dans ce cas, l'aire sous la courbe de la PTAC (utilisée par les méthodes graphiques pour calculer le MRGlu) est due principalement à la queue de la courbe et l'influence du pic est négligeable. Or le pic est très mal estimé pour l'IDIF, alors que la queue peut être correcte avec l'aide de prélèvements. La mauvaise estimation du pic ne permet pas en revanche d'estimer les microparamètres k_i . Les

méthodes graphiques sont donc préférables à la modélisation compartimentale pour l'IDIF [231].

En conclusion, l'IDIF peut être implémentée avec succès seulement sur une minorité de traceurs [125], avec l'aide de prélèvements sanguins. Son principal avantage est alors de réduire le nombre de prélèvements, ce qui permet un plus grand nombre d'examens par jour dans les centres d'examens, et une exposition moindre à la radioactivité du personnel médical [163, 232].

1.3.5. Fonction d'entrée standardisée (PBIF)

Les méthodes "population-based input functions" (**PBIF**) [138, 163, 183, 233–235] supposent une forme commune de la PTAC à tous les sujets [128]. Elles établissent pour chaque traceur une fonction d'entrée standardisée, qui est ensuite calibrée par un facteur d'échelle pour être appliquée au sujet étudié. Le facteur d'échelle peut être déterminé de manière non invasive (activité injectée, activité mesurée dans une région de l'image, poids, taille, combinaison de ces facteurs... [187, 232, 235]) ou invasive (prélèvements sanguins [163, 233, 236]).

Pour obtenir la fonction d'entrée standardisée, on mesure la fonction d'entrée de plusieurs sujets, par exemple au moyen de prélèvements artériels, puis on normalise la fonction d'entrée de chaque sujet par un facteur d'échelle (qui peut être différent de celui mentionné précédemment). On l'ajuste ("fit") ensuite éventuellement sur un modèle mathématique (par exemple par une méthode des moindres carrés). On regroupe toutes les fonctions d'entrée normalisées, par exemple en prenant la moyenne ou la médiane. La courbe obtenue peut elle aussi être ajustée sur un modèle [163].

Cette méthode a été validée pour le ^{18}F -FDG [163, 173, 233, 237] et appliquée à quelques autres traceurs [237]. Elle permet de supprimer ou réduire les prélèvements par rapport à la méthode de référence, et peut être utilisée quand l'IDIF n'est pas ou difficilement faisable, comme dans le cerveau. En particulier, elle permet, contrairement à l'IDIF qui fournit la concentration d'activité dans le sang total, d'accéder directement à la PTAC dans le cas de prélèvements artériels qui peuvent être corrigés des métabolites. Elle ne dépend pas de l'effet de volume partiel, de la résolution de la caméra, de la qualité de l'acquisition, de la reconstruction, de l'opérateur, elle demande moins de temps pour la calculer, et fournit une meilleure estimation du pic que la plupart des IDIF [125]. Ce dernier point est dû à l'absence pour la PBIF de problèmes propres à l'IDIF au niveau du pic : effet de volume partiel, échantillonnage temporel grossier des premières frames TEP [130]. Les avantages liés à la diminution ou à la suppression des prélèvements sanguins sont les mêmes que pour l'IDIF (voir I.3.4).

La PBIF présente plusieurs inconvénients.

Pour chaque nouveau traceur, il faut effectuer des prélèvements sanguins sur une cohorte de sujets pour établir la fonction d'entrée standardisée propre à ce traceur. De même pour chaque nouveau mode d'injection du traceur. De plus, il faut s'assurer que cette fonction d'entrée, calculée à partir d'un groupe de sujets donnés, s'applique au groupe de sujets étudiés : par exemple si la fonction d'entrée standardisée a été

établie grâce à des sujets sains, il n'est pas évident qu'elle pourra être utilisée pour des patients, les pathologies pouvant influencer sur le métabolisme du traceur et donc sur la forme de la fonction d'entrée [128,173]. Certaines études montrent cependant que la même PBIF peut être appliquée à différents groupes de sujets [163,232] (ce qui peut s'expliquer par le fait que les sujets avec lesquels la fonction d'entrée standardisée a été calculée présentent déjà une variabilité de métabolisme [125]). Ce n'est pas toujours le cas [237].

La PBIF avec un facteur d'échelle non invasif tel que le poids n'est pas adaptée à la comparaison d'examen successifs d'un même sujet, car le facteur d'échelle ne variera presque pas entre les examens et que la forme de la courbe est fixée par la fonction d'entrée standard. Ce problème est levé avec l'utilisation de prélèvements sanguins [232].

La forme exacte et la hauteur du pic d'un individu ne peuvent pas être reproduites par la PBIF, qui n'est donc pas adaptée pour le calcul des microparamètres et du moment du pic de la PTAC. Le calcul des macroparamètres par méthode graphique est cependant possible si l'aire sous la courbe est correcte [163]. Comme pour l'IDIF, ceci est particulièrement le cas pour des traceurs métabolisés lentement ou pas du tout et à demi-vie assez longue, pour lesquels l'influence du pic dans l'aire sous la courbe de la PTAC est négligeable [125].

Le choix du facteur d'échelle n'est pas forcément évident [138]. Des études montrent que des facteurs d'échelle non invasifs obtiennent de bons résultats [138,235], d'autres qu'ils peuvent estimer sans biais des macroparamètres mais que l'écart-type est très important, avec des erreurs fréquentes de 20-30% [232]. Les mauvais résultats des facteurs d'échelle non invasifs peuvent s'expliquer au moins en partie par le fait que deux personnes ayant les mêmes caractéristiques physiques n'ont pas forcément le même métabolisme [232]. Les méthodes PBIF fonctionnant le mieux sont celles utilisant des prélèvements sanguins [173,232]. Prendre plus d'un prélèvement permet de limiter l'impact des erreurs de mesure sur les prélèvements. Le moment des prélèvements doit être choisi comme celui donnant la plus grande corrélation entre la concentration d'activité dans le prélèvement et l'aire sous la courbe de la PTAC, en tenant compte de contraintes comme l'équilibre avec l'artère pour des prélèvements veineux [232].

I.3.6. Estimation par des méthodes mathématiques

Des méthodes statistiques ont été proposées pour extraire la fonction d'entrée [156]. La plupart se basent sur l'image TEP (et on les rattache donc parfois aux méthodes IDIF), bien que certaines utilisent directement le sinogramme [157]. Il s'agit essentiellement de l'analyse factorielle ("FA") [238] et de l'analyse en composantes indépendantes ("ICA") [239]. Certaines études visent à trouver les voxels de l'image représentant une structure vasculaire : il s'agit donc de méthodes de segmentation automatique pour déterminer l'IDIF, elles ont été présentées dans le paragraphe correspondant (I.3.4). D'autres ne s'attachent pas à localiser spatialement les voxels représentant la fonction d'entrée ([240], FA : [241–244], ICA : [139,245,246]). Il est à noter que l'ICA et

la FA fournissent uniquement une estimation normalisée, qui doit ensuite être mise à l'échelle grâce à un prélèvement sanguin par exemple. De même pour la méthode extrayant la fonction d'entrée du sinogramme [157]. La réussite de la méthode ICA dépend beaucoup du découpage temporel de l'image TEP ; il doit être serré au niveau du pic [247]. Pour la FA et l'ICA, les composants extraits censés représenter le sang ne sont pas exempts de contamination due à l'effet de volume partiel [195], qui doit être corrigée [230]. Une méthode a été proposée pour estimer directement la fonction d'entrée intégrée, utilisée dans les méthodes graphiques d'estimation des paramètres [248].

Certaines méthodes combinent plusieurs approches décrites jusqu'ici, par exemple des méthodes statistiques utilisant PBIF et données de l'image [249].

I.3.6.1. Estimation simultanée de la fonction d'entrée et des paramètres pharmacocinétiques

Certaines méthodes proposent d'estimer à la fois la fonction d'entrée et les paramètres d'organes [250, 251]. On peut les diviser en deux groupes [252] : celles qui ne font aucune hypothèse sur la fonction d'entrée [166, 253–255] et celles qui utilisent une modélisation paramétrique de la fonction d'entrée [140, 164, 169], comme par exemple la méthode SIME (pour "simultaneous estimation") [115, 202]. Le deuxième groupe nécessite une connaissance fine de la forme de la fonction d'entrée mais obtient de meilleurs résultats que le premier groupe [137, 252, 254, 256].

I.3.6.1.a. La méthode SIME

La méthode SIME a été proposée par Feng, Wong et al. en 1997 [115]. Elle utilise une expression paramétrique de la PTAC (éq. I.31) et consiste en l'estimation simultanée des paramètres d'organes dans un modèle à trois compartiments et des paramètres de la fonction d'entrée, à partir de plusieurs TTACs de l'image TEP et éventuellement d'un ou plusieurs prélèvements sanguins.

La définition de la méthode SIME a évolué au fil des articles ; nous présentons ici la forme qui nous paraît la plus complète.

La méthode SIME repose sur la minimisation d'une fonction de coût Φ représentant les différences entre les TACs estimées et les TACs mesurées. Cette fonction de coût est composée de deux termes. Le premier est la somme pondérée des carrés des différences entre, pour chaque frame, les valeurs des TTACs réelles et les valeurs de celles produites par le modèle ; le deuxième représente la distance de la PTAC estimée à des prélèvements (artériels ou veineux pendant l'équilibre artère-veine), si on en

utilise [257] :

$$\Phi(\theta) = \underbrace{\sum_{r=1}^R \sum_{t=1}^T v_{r,t} [C_{mes,r}(t, \theta) - TTAC_r(t)]^2}_{\text{organes}} + \underbrace{\sum_{s=1}^S w_s [C_p(t_s) - \bar{C}_p(t_s)]^2}_{\text{sang (fonction d'entrée)}}, \quad (\text{I.32})$$

avec R le nombre de ROIs, donc de TTACs utilisées, T le nombre de frames, S le nombre de prélèvements sanguins. $\bar{C}_p(t_s)$ est la concentration d'activité du prélèvement veineux (pour le ^{18}F -FDG) au temps t_s , $C_p(t_s)$ est la fonction d'entrée estimée au temps t_s . $TTAC_r(t)$ est la concentration d'activité mesurée dans la région r au temps t , $C_{mes,r}(t, \theta)$ est la concentration d'activité du tissu r calculée grâce à l'éq. I.27 (celle qu'on devrait mesurer d'après le modèle) pour le jeu de paramètres $\theta = \{\tau, \{\lambda_i\}, \{A_i\}, \{a_{k,r}\}, \{b_{l,r}\}, \{V_{b,r}\}\}$ avec $i \in \llbracket 0; 2 \rrbracket$, $k \in \llbracket 0; 1 \rrbracket$ et $r \in \llbracket 0; R \rrbracket$.

Le poids $v_{r,t}$ est l'inverse de la variance de la mesure ; le poids w_s est choisi égal à 100 ou à une autre valeur raisonnablement grande pour forcer la PTAC à passer par le prélèvement sanguin (ou au plus proche des prélèvements lorsqu'on en utilise plusieurs) [257], les prélèvements sanguins étant considérés comme moins bruités et donc plus fiables que les TTACs [202]. La variance de la mesure, utilisée dans $v_{r,t}$, vaut $\sigma_{r,t}^2 = \frac{\alpha \times C_{mes}(r,t)}{dt_t}$ avec α une constante de proportionnalité, $C_{mes}(r, t)$ la valeur de la TTAC dans la région r à la frame t et dt_t la durée de la frame t [115].

Utiliser un grand nombre de TTACs fournit plus d'information mais accroît le nombre de paramètres à estimer, ce qui accroît la complexité de la fonction de coût. Feng et al. [115] ont trouvé que trois TTACs suffisaient pour estimer la fonction d'entrée ($R = 3$).

Au sujet du nombre de prélèvements, Ogden et al. [128] ont montré qu'un prélèvement artériel corrigé des métabolites suffit. Cela permet d'éviter la pose d'un cathéter artériel, mais rend la méthode très dépendante d'une seule mesure, qui peut être entachée d'erreurs [128]. Les résultats sont bien meilleurs avec un prélèvement que sans [128].

La méthode SIME a été testée d'abord pour le ^{18}F -FDG, pour des données simulées [115] puis réelles [202] ; elle a ensuite été testée sur d'autres traceurs (données simulées d'un traceur SPECT [257], données réelles de trois traceurs TEP avec des métabolites, avec différents modèles à compartiments [128]). Elle a été appliquée dans plusieurs articles [164, 195], ainsi que combinée à l'IDIF [165].

On rappelle que l'expression de la TTAC en fonction de la PTAC fournie par l'éq. I.27 et utilisée dans la fonction de coût n'est a priori valable que pour le ^{18}F -FDG. Pour un traceur quelconque sans radiométabolites rentrant dans les tissus, la cinétique estimée s'exprime en fonction de la PTAC et de la concentration d'activité dans le sang C_s (voir éq. I.25). Cependant, Ogden et al. [128] ont montré que pour les traceurs qu'ils ont testés autres que le ^{18}F -FDG, ne pas corriger des fractions

vasculaires ($V_b = 0$ dans l'éq. I.25), utiliser la même formule que pour le ^{18}F -FDG (eq. I.25) ou utiliser pour C_s une PBIF non corrigée des métabolites produisent des résultats similaires. Pour le ^{18}F -FDG, la prise en compte des fractions vasculaires est bien nécessaire [128].

Feng, Wong et al. obtiennent de bons résultats pour le ^{18}F -FDG [115, 202, 257], mais pas Ogden et al. [128], qui obtient pourtant de bons résultats pour les trois autres traceurs testés. Cette meilleure réussite sur des traceurs plus complexes (avec radiométabolites) peut être due [128] à une plus grande variabilité des TTACs, qui amènent plus d'informations, et à des modèles à compartiments plus simples, avec moins de paramètres, ce qui diminue la dimensionnalité de la fonction de coût ; celle-ci est alors plus facile à minimiser.

Minimiseur utilisé

Plusieurs algorithmes de minimisation de la fonction de coût ont été utilisés : d'une part les méthodes des moindres carrés non linéaires (nommées dans la suite NLLS) [115, 202, 258] – dont l'algorithme de Levenberg-Marquardt (dans [115]) et un dérivé (dans [258]), d'autre part le recuit simulé [128, 257]. Les algorithmes comme NLLS peuvent avoir des difficultés à trouver un minimum global dans un espace à de nombreuses dimensions, c'est pourquoi l'utilisation du recuit simulé, plus robuste, peut fournir de meilleurs résultats [128, 257].

Avantages

- La méthode SIME est a priori séduisante car elle présente de nombreux avantages :
- elle est utilisable pour tous les traceurs, avec ou sans métabolites ;
 - elle est peu invasive ;
 - elle fournit directement la fonction d'entrée et pas seulement la concentration d'activité dans le sang total ;
 - elle fournit une vraie quantification de la fonction d'entrée et pas seulement une valeur relative.

Limites

Cependant, la méthode présente des inconvénients importants.

Un premier inconvénient est la dépendance forte de la méthode à un prélèvement sanguin potentiellement entaché d'erreur. En raison de l'indétermination (voir §I.2.2.7.b), il est nécessaire d'utiliser au moins un prélèvement – à moins de fixer des paramètres ou d'indiquer des relations entre des paramètres.

L'inconvénient majeur de la méthode SIME est le grand nombre de paramètres à estimer [128] (7 pour la fonction d'entrée et 5 pour chaque TTAC, dans un modèle à trois compartiments avec $k_4 \neq 0$), ce qui rend l'estimation difficile, de même que le caractère hautement non convexe de la fonction de coût. Nous avons observé lors

de notre implémentation de la méthode pour le ^{18}F -FDG que la minimisation échoue fréquemment et que lorsqu'elle fournit un résultat, les paramètres sont mal estimés, conduisant à une estimation de la courbe de la fonction d'entrée de piètre qualité (comme déjà remarqué dans [128]).

Nous avons également observé que la sensibilité de SIME à l'initialisation était forte, causant une grande variabilité dans les valeurs des paramètres estimés.

I.3.7. Conclusion

Au vu des avantages et inconvénients des différentes méthodes d'estimation de la fonction d'entrée, la méthode SIME apparaît prometteuse du fait de ses avantages importants. Des améliorations sont néanmoins nécessaires pour accroître sa précision. C'est l'objet de ce travail de thèse, que nous présentons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II

ESTIMATION DE LA FONCTION D'ENTRÉE : MÉTHODE IM-SIME

II.1. Principe

L'objet de cette thèse est de proposer une amélioration de la méthode SIME (présentée en I.3.6.1.a), nommée IM-SIME (pour "iterative multi-SIME"), réduisant sa variabilité grâce à l'utilisation de nombreuses TTACs. La méthode SIME a été choisie car elle est très prometteuse, puisqu'elle est automatique, utilisable en présence de métabolites, nécessite peu de prélèvements et permet théoriquement de déterminer tous les microparamètres. Son principal inconvénient étant la difficulté à minimiser la fonction de coût à cause de la non-convexité de cette dernière et du nombre élevé de paramètres, cette difficulté entraînant une grande sensibilité à l'initialisation causant une grande variabilité des résultats, nous proposons une amélioration à travers trois mécanismes, qui visent à réduire la variabilité des résultats et le nombre de paramètres à estimer.

Le premier mécanisme consiste à multiplier les estimations SIME pour un jeu de TTACs données. Ce mécanisme vise à réduire la variance des paramètres estimés. Le deuxième consiste à multiplier les estimations SIME sur différents jeux de TTACs, car utiliser un seul jeu de TTACs peut induire un biais (si l'estimation fitte le bruit par exemple). Ces deux premiers mécanismes permettent d'éviter que la minimisation ne reste toujours bloquée dans le même minimum local. Le troisième mécanisme consiste à itérer sur les deux mécanismes précédents et à fixer à la fin de chaque itération un paramètre de la fonction d'entrée – sous réserve qu'un critère de qualité de l'estimation du paramètre soit rempli. Les paramètres ainsi fixés à la fin des itérations le restent pour les itérations suivantes. Ainsi, au fur et à mesure des itérations, le nombre de paramètres à estimer se réduit progressivement, ce qui tend à réduire le nombre de minima locaux et facilite les minimisations.

Ces trois mécanismes sont implémentés dans trois boucles imbriquées :

1. une boucle sur les estimations SIME pour le même jeu de TTACs (boucle sur les "runs"), contenue dans
2. une boucle sur les estimations SIME pour différents jeux de TTACs (boucle sur les jeux), contenue dans

3. une boucle sur les itérations. À la fin de chaque itération, un paramètre de la fonction d'entrée peut éventuellement être fixé pour les itérations suivantes.

IM-SIME se décompose en trois étapes que nous allons présenter brièvement ici puis décrire plus en détail dans la section suivante. Un schéma détaillé de l'algorithme est présenté en fig. II.1, nous y ferons référence au cours de la description, par le biais de lettres qu'on retrouvera sur le schéma. On peut également retrouver en fig. II.2 la représentation des boucles sur le schéma. Les trois étapes de IM-SIME sont :

- (E1) À partir des TTACs disponibles, tous les jeux de trois TTACs possibles sont construits.
- (E2) Les jeux sont triés selon un certain nombre de critères (bruit dans les TTACs, différences entre les cinétiques...).
- (E3) Pour chaque itération, jusqu'à un critère d'arrêt :
 - Pour chaque jeu, pris dans l'ordre de la liste ordonnée créée en (E2) jusqu'à un critère d'arrêt :
 - Des runs (estimations SIME) sont effectués jusqu'à un critère d'arrêt.
 - La fonction d'entrée finale du jeu est définie à partir des résultats des runs du jeu.
 - La fonction d'entrée finale de l'itération est définie à partir des résultats des jeux de l'itération.
 - De nouvelles contraintes (fixation de paramètres, initialisation) sont appliquées pour les itérations suivantes.

L'étape (E3) est répétée (nouvelles itérations) jusqu'à ce que tous les paramètres de la fonction d'entrée soient fixés ou qu'aucun paramètre ne soit fixé pendant trois itérations consécutives.

Figure II.1 – Schéma de IM-SIME. n est le nombre de TTACs fournies en entrée, $m > 300$ est le nombre de jeux de 3 TTACs créés. A, B, C, D, E, F, G, H, I sont des sous-parties du schéma, référencées dans le texte. (i) et (ii) sont deux cas de l'étape C (i : échec ; ii : réussite). $FE_{s,run}$, $IRF_{s,run}$ sont la fonction d'entrée et la fonction de réponse impulsionnelle pour le run run du jeu s . MP est la médiane pondérée, $FE_{mp,s}$ est l'ensemble des paramètres de la fonction d'entrée finale du jeu s . FE_{iter} est la fonction d'entrée finale de l'itération.

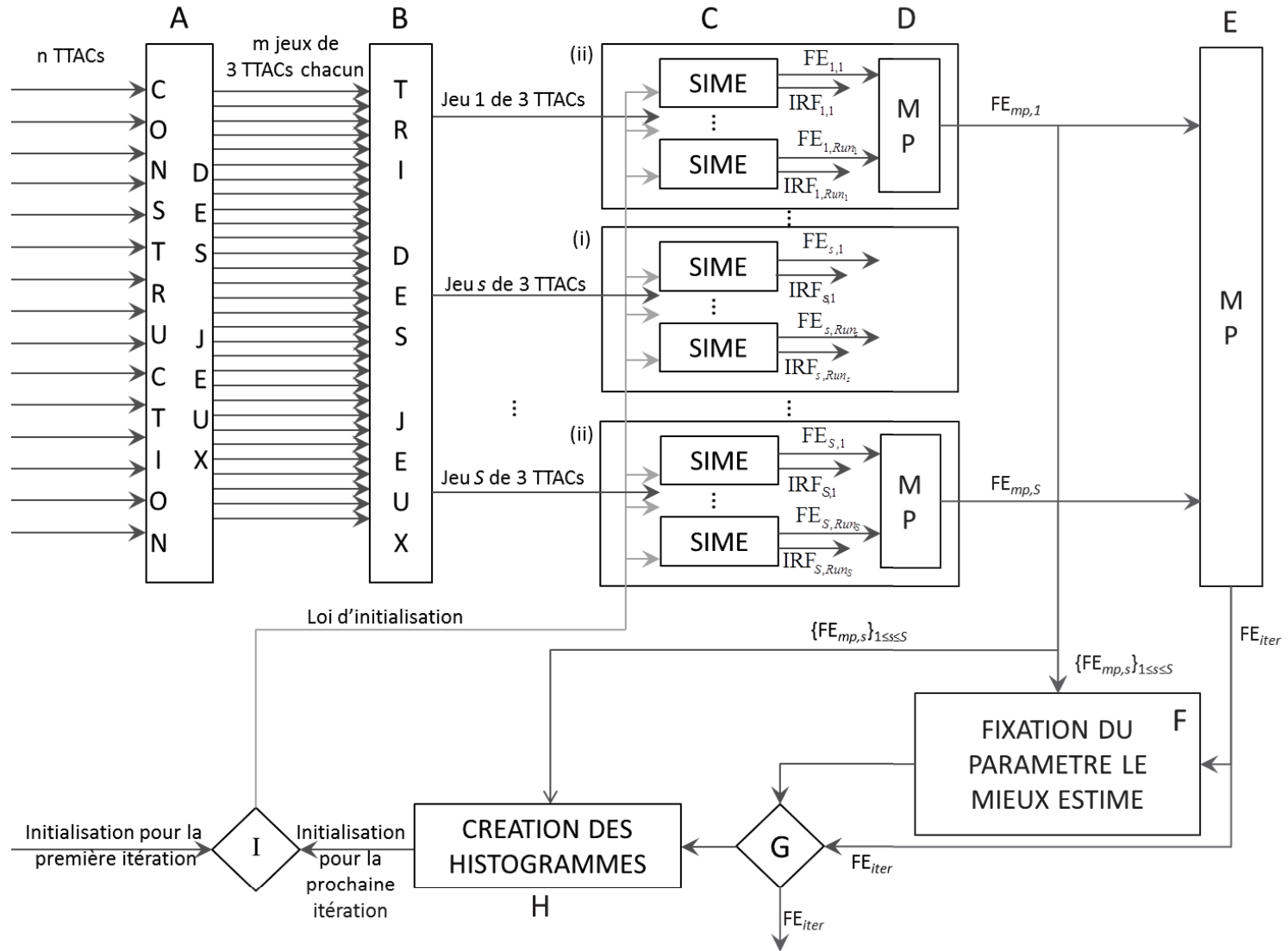
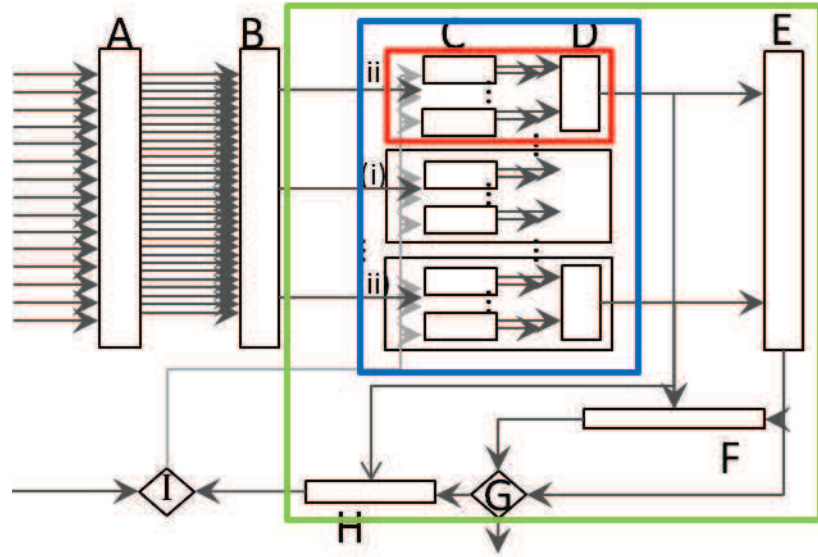


Figure II.2 – Les trois boucles sur le schéma de IM-SIME : en rouge, la boucle sur les runs, en bleu celle sur les jeux, en vert celle sur les itérations.



II.2. Les étapes de IM-SIME

II.2.1. Données d'entrée

Comme SIME, IM-SIME prend en entrée des TTACs ainsi éventuellement qu'un prélèvement sanguin. Des informations sur les organes sont également fournies, ainsi que, pour chaque frame t de chaque TTAC r , une estimation de la variance due au bruit – notée $\sigma_N^2(r, t)$ – et, le cas échéant, la valeur de la correction de l'effet de volume partiel appliquée à la mesure (c'est à dire la valeur absolue de la différence entre les concentrations d'activité corrigée et non corrigée) – notée $corrEVP(r, t)$.

Nous allons détailler ci-dessous les TTACs, le prélèvement sanguin et les informations sur les organes. Le calcul de la variance due au bruit, préalable à IM-SIME, est détaillé au §II.5. La valeur de la correction de l'EVP est fournie par le programme effectuant la correction d'EVP – ou peut être calculée facilement après la correction.

II.2.1.1. TTACs

IM-SIME nécessite un grand nombre de TTACs, alors que SIME n'en utilise que trois ou quatre. Par exemple, pour le cerveau, nous avons utilisé le cervelet ainsi que la structure droite, la structure gauche et la moyenne de la structure droite et de la structure gauche des régions suivantes : matière blanche, matière grise, globus pallidus, thalamus, caudé, putamen et striatum ventral (voir l'annexe A pour une description de ces structures). Cela représente au total $1 + 3 \times 7 = 22$ TTACs. On note n_{tot_TTACs} le nombre total de TTACs utilisées. Ainsi dans l'exemple précédent

$$n_tot_TTACs = 22.$$

Pour une estimation précise de la fonction d'entrée, les TACs doivent être les plus proches possible de la réalité (c'est-à-dire de la concentration vraie du traceur dans les structures), donc les corrections des sinogrammes lors de la reconstruction doivent être les plus justes possible, la segmentation doit être bonne et les TTACs doivent être corrigées de l'effet de volume partiel.

II.2.1.2. Prélèvement sanguin

Dans la publication originale de la méthode SIME [115], Feng, Wong et al. étudient la méthode en n'utilisant pas de prélèvement ou en utilisant deux, puis dans deux articles suivants [202, 257] ils utilisent deux prélèvements. Ogden et al. n'en utilisent qu'un [128].

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe I.2.2.7.b, il existe une indétermination dans l'équation I.27 utilisée dans la fonction de coût de SIME. Elle peut être levée en fournissant un prélèvement sanguin ; si l'on n'en fournit pas, il faut fixer un autre paramètre ou une relation entre des paramètres. La proposition de Feng et al. d'effectuer l'estimation sans prélèvement est donc irréalisable en théorie puisqu'ils ne proposent pas de moyen alternatif pour réduire le nombre de paramètres. Nous avons étudié la possibilité de fixer les fractions vasculaires V_b des organes, qui sont indépendantes du traceur utilisé. Cependant, leur détermination n'est pas aisée (voir § I.2.2.8.a). Nous utiliserons donc des prélèvements. Un prélèvement est de toute manière nécessaire pour la détermination du $MRGlu$ puisqu'elle utilise la concentration plasmatique du glucose froid (voir § I.2.2.8.a) qui n'est accessible que via un prélèvement sanguin.

Même si comme montré par Ogden et al. [128] un seul prélèvement sanguin suffit (également montré par [165] pour une méthode proche de SIME), faire reposer la méthode sur une unique mesure la rend très sensible à des erreurs sur celle-ci [128]. Afin de réduire l'impact des erreurs sur les prélèvements, et comme il est généralement attendu que les erreurs sur les prélèvements se compensent dans une certaine mesure [128, 232] (mesures bruitées mais non biaisées), nous avons choisi pour avoir une méthode plus robuste d'effectuer trois prélèvements au niveau de la queue de la fonction d'entrée et d'en prendre la moyenne logarithmique, puisque la queue de la fonction d'entrée est modélisée par la troisième exponentielle du modèle de Feng (voir éq. I.31).

Pour le ^{18}F -FDG, Ogden et al. [128] ont montré que le meilleur moment pour un prélèvement était 40 min après l'injection. Les temps de prélèvement que nous avons choisis sont 40, 50 et 60 minutes. Trois raisons à cela :

1. inclure le temps préconisé par Ogden et al. [128] ;
2. rester dans les temps d'un examen cerveau ^{18}F -FDG ;
3. être dans la zone d'équilibre artère-veine et donc pouvoir utiliser des prélèvements veineux. Pour le ^{18}F -FDG, l'équilibre intervient bien avant 40 min (cf §I.2.2.7.a), cependant nous avons préféré des prélèvements tardifs dans l'optique

de l'application de la méthode à d'autres traceurs atteignant cet l'équilibre plus tard que le ^{18}F -FDG.

Un unique prélèvement équivalent est donc utilisé dans la fonction de coût, correspondant à un temps de $t_s = \frac{40+50+60}{3} = 50$ min et à une valeur $\bar{C}_p(t_s)$ telle que $\ln(\bar{C}_p(t_s)) = \frac{\ln(\bar{C}_p(40 \text{ min})) + \ln(\bar{C}_p(50 \text{ min})) + \ln(\bar{C}_p(60 \text{ min}))}{3}$.

II.2.1.3. Informations sur les organes

Un fichier est fourni au programme d'estimation indiquant quelles TTACs appartiennent à la même structure (par exemple, la TTAC du caudé droit et celle du caudé gauche). Ce fichier indique aussi, pour chaque structure, si le compartiment tissulaire lié est réversible ou non ainsi que, toujours pour chaque organe, une valeur approximative de la fraction vasculaire, déterminée à partir de la littérature.

II.2.2. Etape (E1) : Construction des jeux de TTACs

Comme montré par Feng et al. [115], le meilleur nombre de TTACs pour une estimation SIME est 3. En effet, l'utilisation de trois TTACs au lieu de deux améliore l'estimation, tandis que l'utilisation d'un plus grand nombre de TTACs n'apporte pas d'amélioration à l'estimation [115]. La première étape de IM-SIME consiste donc à construire tous les jeux de 3 TTACs possibles, en excluant ceux contenant des structures similaires : pour les structures symétriques comme les caudés ou la matière blanche, si le jeu contient la structure (resp. moitié) droite, il ne peut pas contenir la structure (resp. moitié) gauche, ni la moyenne des deux (voir l'annexe A pour la cartographie des structures cérébrales). En effet, deux TTACs identiques ou trop proches n'apportent pas plus d'information pour l'estimation SIME qu'une seule TTAC – mais double le nombre de paramètres à estimer. Cette étape est repérée par la lettre A sur la figure II.1.

II.2.3. Etape (E2) : Tri des jeux

Les jeux sont triés selon trois critères et un rang leur est accordé pour chaque critère. Ces critères sont l'affection des TTACs par le bruit, les différences entre les TTACs et les valeurs approximatives des fractions vasculaires fournies par le fichier décrit en II.2.1.3. Cette étape est repérée par la lettre B sur la figure II.1.

II.2.3.1. Tri par l'erreur due au bruit

On calcule l'erreur due au bruit d'une TTAC en prenant la moyenne géométrique des erreurs relatives dues au bruit de chaque frame (données en entrée), puis l'erreur due au bruit d'un jeu en prenant la moyenne arithmétique des erreurs dues au bruit

des TTACs du jeu :

$$err_{bruit}(jeu) = moyenne\ arithmétique_{TTACs} (moyenne\ géométrique_t (err_{bruit}(TTAC, t))) \quad (II.1)$$

avec $err_{bruit}(TTAC, t)$ le rapport entre la variance due au bruit dans la frame t de la TTAC $TTAC$ et la concentration d'activité dans cette même frame. La moyenne géométrique est préférée à la moyenne arithmétique pour calculer le bruit d'une TTAC afin de ne pas accorder un poids trop grand aux premières frames, courtes et très bruitées.

Les jeux sont ordonnés dans cette première liste par erreur due au bruit croissante ; ainsi le premier jeu de la liste est celui avec l'erreur due au bruit la plus faible.

II.2.3.2. Tri par les différences entre les TTACs

Pour chaque jeu, la distance moyenne entre deux TTACs est calculée, la distance entre deux TTACs $g(t)$ et $h(t)$ étant définie par $\sqrt{(\sum_{t_i < T} ((g(t_i) - h(t_i))^2 \cdot (t_{i+1} - t_i))}$ avec T le nombre de frames. Les jeux sont ordonnés dans cette deuxième liste par ordre décroissant des distances moyennes, le premier jeu de cette liste étant donc celui avec la distance moyenne entre les TTACs la plus grande. Cela correspond à des cinétiques très distinctes, qui apportent plus d'informations que des cinétiques proches voire confondues.

II.2.3.3. Tri par les fractions vasculaires

Pour chaque jeu, la fraction vasculaire moyenne (moyenne arithmétique des fractions vasculaires des organes) est calculée. Dans cette troisième liste, on trie les jeux par fraction vasculaire moyenne décroissante. Le premier jeu est celui qui a la plus grande fraction vasculaire moyenne ; une part importante des TTACs le composant est donc due à la cinétique du sang, qui est représentative de la fonction d'entrée. Nous avons évoqué en II.2.1.2 la difficulté d'évaluation des fractions vasculaires ; il est à noter qu'ici seul l'ordre relatif des fractions vasculaires des différentes structures importe.

II.2.3.4. Tri global

On note le rang d'un jeu j dans chaque liste $rang_{bruit,j}$, $rang_{distance,j}$ et $rang_{V_b,j}$. Le score global de chaque jeu est calculé par

$$score(jeu_j) = 4 \times rang_{bruit,j}^2 + rang_{distance,j}^2 + rang_{V_b,j}^2. \quad (II.2)$$

Le facteur 4 attribué au classement par l'erreur due au bruit a été déterminé de manière empirique, pour éliminer les TTACs trop bruitées, car nous avons observé que SIME est plus sensible au bruit qu'à la différence entre les TTACs ou qu'aux fractions vasculaires.

On crée la liste globale des jeux en les triant par scores croissants. Les jeux seront utilisés dans les étapes suivantes dans l'ordre de cette liste. On utilise ainsi de préférence les jeux les moins affectés par le bruit, avec la plus grande diversité de TTACs et donnant le plus d'indications sur la fonction d'entrée.

II.2.4. Etape (E3) : Déroulement d'une itération

On boucle sur les itérations tant que le critère d'arrêt de IM-SIME n'est pas atteint. Ce critère est défini à la fin de la description de IM-SIME (en II.2.5).

Pour chaque itération, on boucle sur les jeux tant que le critère d'arrêt de l'itération n'est pas atteint. Ce critère est défini en II.2.4.3. Les jeux sont pris dans l'ordre de la liste créée à l'étape (E2).

Pour chaque jeu s sélectionné, on effectue plusieurs estimations SIME (plusieurs "runs", C_s sur le schéma) jusqu'à ce que 10 estimations aient réussi, dans la limite de 10000 essais. Un run est considéré comme "réussi" si le minimiseur réussit à fournir un résultat. Le critère d'arrêt du jeu est donc : "10 runs réussis ou 10000 runs essayés" (par simplicité, on parle ainsi de "jeu" pour "estimation de la fonction d'entrée à partir d'un jeu de TTACs" : on parle par exemple de "critère d'arrêt du jeu" ou de "description d'un jeu", comme de "critère d'arrêt de l'itération" ou de "description d'une itération").

Ces runs sont effectués avec des initialisations différentes. Ces multiples estimations avec des initialisations différentes visent à réduire la sensibilité à l'initialisation.

Nous allons tout d'abord indiquer les initialisations et limites des paramètres à estimer, puis décrire le déroulement d'un jeu (runs puis finalisation du jeu). Le choix du minimiseur sera discuté au § II.3.

II.2.4.1. Initialisations et limites des paramètres

II.2.4.1.a. Initialisation des paramètres

L'initialisation est représentée par la lettre I sur le schéma.

Paramètres d'organes

Cinq paramètres par organe sont à estimer : V_b , a_0 , a_1 , b_0 , b_1 (voir §I.2.2.6). Les paramètres a_0 , a_1 , b_0 , b_1 ont moins de sens physiologiquement que les paramètres k_i avec $i \in \llbracket 1; 4 \rrbracket$ mais sont plus adaptés à l'optimisation [157]. L'expression de l'IRF en fonction des $\{a_k, b_k\}$ (éq. I.22) reste valable même si le composant injecté ne l'est pas en dose traceuse (dans ce cas, seule la relation bijective entre les $\{a_k, b_k\}$ et les $\{k_i\}$ est modifiée par rapport à l'éq. I.24).

À chaque estimation SIME, les paramètres des organes sont initialisés au hasard

entre des bornes fixes. Pour l'étude du cerveau au ^{18}F -FDG ces bornes sont :

$$\begin{aligned} V_b &\in [0.01; 0.05] ; \\ a_0 &\in [0.001; 0.05] ; \quad b_0 \in [0.001; 0.02]; \\ a_1 &\in [0.001; 0.05] ; \quad b_1 \in [0.05; 0.25]. \end{aligned} \quad (\text{II.3})$$

Pour les $\{a_i, b_i\}$, ces bornes ont été choisies en élargissant fortement des intervalles formés à partir de résultats d'estimations sur des examens réels du cerveau humain au ^{18}F -FDG. Pour les fractions vasculaires, les bornes ont été déterminées en fonction des valeurs de la littérature (cf §I.2.2.8.a). Les intervalles finaux sont supposés suffisamment larges pour contenir toute TTAC réaliste d'un examen du cerveau humain au ^{18}F -FDG.

Paramètres de la fonction d'entrée

La fonction d'entrée compte sept paramètres à estimer : τ , A_0 , λ_0 , A_1 , λ_1 , A_2 , λ_2 (voir éq. I.31). Il est nécessaire de fournir à l'algorithme une valeur approximative de τ notée τ_{app} . Celle-ci pourrait être extraite de l'image (à partir de la position du pic dans les TACs, typiquement dans la TAC d'une structure sanguine). On pourrait aussi calculer une approximation de τ via le moment d'injection et le temps de parcours du sang du point d'injection au cerveau (approché grâce à la distance et le débit sanguin approximatifs).

Pour la première itération I_0

Tous les paramètres sont initialisés au hasard entre les bornes suivantes :

$$\begin{aligned} \tau &\in [\tau_{app} - 0.3; \tau_{app} + 0.3] \text{ min}; \\ A_0 &\in [80000; 900000] \text{ Bq/mL/min} ; \quad \lambda_0 \in [1; 6] \text{ min}^{-1}; \\ A_1 &\in [100; 50000] \text{ Bq/mL} ; \quad \lambda_1 \in [0.05; 0.9] \text{ min}^{-1}; \\ A_2 &\in [100; 50000] \text{ Bq/mL} ; \quad \lambda_2 \in [0.001; 0.045] \text{ min}^{-1}. \end{aligned} \quad (\text{II.4})$$

Cet écart est jugé suffisamment large pour contenir n'importe quelle FE réaliste.

Pour les itérations suivantes

L'initialisation de l'itération I_{i+1} est déterminée à la fin de l'itération I_i : voir § II.2.4.3.c.

II.2.4.1.b. Limites des paramètres

Aucune limite n'est fixée pour τ ($\tau \in \mathbb{R}$), tous les autres paramètres doivent être positifs. De plus, pour chaque région, $V_b \in [0 ; 1]$ et $\{b_i \in [0 ; 8]\}_{i=0,1}$. Pour les constantes de temps de la fonction d'entrée, on impose $\lambda_2 < \lambda_1 < \lambda_0 < 8 \text{ min}^{-1}$ (la borne supérieure, 8 min^{-1} , est choisie plus grande que la borne supérieure de l'initialisation, 6 min^{-1} , pour éviter des problèmes lorsque l'initialisation a lieu très

prêt de cette borne). Voir le §II.3.3 pour la manière d'imposer des bornes avec le minimiseur que nous avons utilisé.

II.2.4.2. Description d'un jeu

Un jeu est constitué de plusieurs runs, puis de la détermination des paramètres finaux du jeu.

II.2.4.2.a. Description d'un run

Estimation SIME

Un run consiste en une estimation SIME, c'est-à-dire en la minimisation d'une fonction de coût Φ . Celle-ci diffère légèrement de celle présentée par l'éq. I.32 au niveau des pondérations. Sa formule générale est toujours

$$\Phi(\theta) = \underbrace{\sum_{r=1}^R \sum_{t=1}^T v_{r,t} [C_{mes,r}(t, \theta) - TTAC_r(t)]^2}_{\text{organes}} + \alpha \underbrace{\sum_{s=1}^S w_s [C_p(t_s) - \bar{C}_p(t_s)]^2}_{\text{sang (fonction d'entrée)}}, \quad (\text{II.5})$$

avec R le nombre de ROIs, donc de TTACs utilisées, T le nombre de frames, S le nombre de prélèvements sanguins. $\bar{C}_p(t_s)$ est la concentration d'activité du prélèvement veineux (pour le ^{18}F -FDG) au temps t_s , $C_p(t_s)$ est la fonction d'entrée estimée au temps t_s . $TTAC_r(t)$ est la concentration d'activité mesurée dans la région r au temps t , $C_{mes,r}(t, \theta)$ est la concentration d'activité du tissu r calculée grâce à l'éq. I.27 (celle qu'on devrait mesurer d'après le modèle) pour le jeu de paramètres $\theta = \{\tau, \{\lambda_i\}, \{A_i\}, \{a_{k,r}\}, \{b_{k,r}\}, \{V_{b,r}\}\}$ avec $i \in \llbracket 0; 2 \rrbracket$, $k \in \llbracket 0; 1 \rrbracket$ et $r \in \llbracket 0; R \rrbracket$.

Remarque : La lettre r désigne dans la suite indifféremment un organe ou une structure (dans le cerveau on parle de structures (caudé, cervelet etc.) et pas d'organes), la **ROI** relative à cet organe ou cette structure qui est utilisée pour calculer la TTAC correspondante (par exemple les 20% des voxels de la structure qui sont les moins bruités) ou par extension la TTAC elle-même (parfois appelée simplement "cinétique"). De même, on utilisera indifféremment les termes "paramètres pharmacocinétiques" ou "paramètres d'organes", même pour des structures cérébrales.

Le poids $v_{r,t}$ vaut ici $\frac{1}{R \cdot T} (1/(\sigma_N^2(r, t) + corrEVP(r, t))^2)$ avec $\sigma_N^2(r, t)$ la variance due au bruit affectant la mesure de la concentration d'activité de la région r à la frame t et $corrEVP(r, t)$ la valeur de la correction de l'effet de volume partiel appliquée à la mesure, s'il y en a. La première implémentation de SIME [115] recommandait d'utiliser comme poids l'inverse de la variance de la mesure. Certaines versions ultérieures ont repris ces poids [257], d'autres les ont supprimés [202], d'autres soulignent la difficulté d'obtenir une estimation de la variance des mesures et en prennent une version simplifiée : l'inverse de la durée des frames [128, 165]. Nous avons choisi d'utiliser une

modélisation complète de la variance de la mesure due au bruit (voir §II.5), à laquelle nous avons ajouté un terme pour prendre en compte la dégradation de la cinétique par le volume partiel, afin d'attribuer moins d'importance aux cinétiques les plus fortement affectées par le volume partiel. En effet, toutes choses égales par ailleurs, une cinétique très affectée par l'EVP est, même après correction de l'EVP, moins représentative de la cinétique "vraie" dans l'organe correspondant qu'une cinétique peu affectée par l'EVP (sauf si la correction de l'EVP est parfaite). Schématiquement, pour les premières frames, courtes, c'est l'erreur due au bruit qui est plus importante que la correction de l'EVP, tandis que pour les dernières frames, plus longues, c'est l'inverse. La variance due au bruit et la valeur de la correction de l'effet de volume partiel sont supposées connues lors de l'utilisation de la méthode IM-SIME ; elles peuvent être calculées lors de la correction de l'EVP par la méthode GTM20 (voir §I.1.2.3.c), appliquée avant la méthode IM-SIME.

Le poids w_s est théoriquement défini ici par :

$$w_s = \frac{u_s}{\sum_{i=1}^S u_i} \text{ avec } u_s = \frac{1}{err(\bar{c}_p(t_s))}, \quad (\text{II.6})$$

$err(\bar{c}_p(t_s))$ étant l'erreur due au bruit affectant la mesure de la concentration d'activité dans le prélèvement sanguin s au temps t_s . Le poids α est choisi assez grand pour forcer la fonction d'entrée estimée à passer par les prélèvements fournis [128,257] (ou plutôt à minimiser la distance de la fonction d'entrée estimée aux prélèvements, au sens des moindres carrés). En pratique, comme on n'utilise qu'un seul prélèvement, on fixe le produit αw_1 à une valeur assez grande pour que la fonction d'entrée estimée passe par le prélèvement fourni. Nous avons utilisé $\alpha w_1 = 0.016$ avec des concentrations en Bq/cc.

Pour l'estimation SIME de chaque run, on prend $R = 3$ (trois TTACs par jeu, voir § II.2.2), $S = 1$ et $t_s = 50$ min (voir § II.2.1.2).

Fin d'estimation du run

Si un run échoue (c.-à-d. le minimiseur ne parvient pas à donner un résultat), on passe au run suivant. A la fin de chaque run réussi (c'est-à-dire dont l'estimation SIME a réussi), on définit la fonction d'entrée finale du run comme la valeur de la fonction d'entrée à la fin de la minimisation SIME effectuée lors du run.

Ensuite, on calcule le coût final du run. Pour cela, on utilise une méthode proche de la méthode post-estimation de [202]. L'idée est d'évaluer la qualité de la fonction d'entrée finale du run non seulement vis-à-vis des trois TTACs du jeu qui ont servi à son calcul, mais vis-à-vis de toutes les TTACs utilisées par IM-SIME. Ceci permet de comparer des fonctions d'entrée qui sont produites par des jeux différents. Ceci permet également d'identifier des minima locaux : la fonction d'entrée estimée par le run peut être un minimum de la fonction de coût lorsqu'on ne considère que les trois TTACs du jeu, mais pas lorsqu'on considère toutes les TTACs. On définit alors le coût final du run de la manière suivante. Pour chaque TTAC $TTAC_r$ disponible

($r \in \llbracket 1; n_tot_TTACs \rrbracket$), on minimise une version simplifiée de la fonction de coût Φ , notée $\Phi_r : \Phi_r(\theta_r) = \sum_{t=1}^T v_{r,t} [C_{mes,r}(t, \theta_r) - TTAC_r(t)]^2$ (c'est la partie du premier terme de Φ concernant la ROI r), en fixant les paramètres de la fonction d'entrée aux valeurs données par l'estimation SIME (c.-à-d. aux valeurs des paramètres de la fonction d'entrée finale du run). Les seuls paramètres à estimer lors de la minimisation de Φ_r sont donc ceux de l'organe r . θ_r est ainsi composé des paramètres de la fonction d'entrée (fixés) et des paramètres de l'organe r (libres). On note la valeur obtenue au minimum $\Phi_{r,min}$. Le coût final du run est ensuite défini comme $\Phi_{fin,run} = \sum_{r=1}^{n_tot_TTACs} \Phi_{r,min}(\theta_r)$.

II.2.4.2.b. Fin d'estimation du jeu

La fin d'estimation du jeu peut se produire si 10 runs ont réussi, ou si 100 runs successifs ont échoué. Dans le deuxième cas, le jeu est considéré comme ayant échoué, et on passe au jeu suivant (cas *ii* sur le schéma). Dans le premier cas (cas *i* sur le schéma), on considère que le jeu a réussi. On calcule alors les paramètres de la fonction d'entrée finale pour ce jeu de la manière suivante : la valeur de chaque paramètre p_k de la fonction d'entrée est définie comme la médiane pondérée des valeurs de p_k dans les fonctions d'entrée finales des runs réussis du jeu, les poids étant les inverses des coûts finaux des runs (D_s sur le schéma).

Remarque : Pour un ensemble de fonctions f_i de coût Φ_i et pour lesquelles la valeur du paramètre p_k est $p_{k,i}$, la médiane pondérée [259] $p_{k,i_{medpond}}$ du paramètre p_k est définie comme suit : on classe par ordre croissant les I valeurs du paramètre $\{p_{k,i}\}_{k \in \llbracket 1; I \rrbracket}$. On obtient alors une liste classée $(\tilde{p}_{k,i})$. $p_{k,i_{medpond}}$ est le premier $(\tilde{p}_{k,i})$ tel que $\sum_{i=1}^{i_{medpond}} \frac{1}{\Phi_i(\tilde{p}_{k,i})} \geq \frac{1}{2} \sum_{l=1}^I \frac{1}{\Phi_l(\tilde{p}_{k,l})}$.

La médiane pondérée permet d'avoir une estimation plus pertinente et plus robuste que si on prend uniquement le résultat du premier run qui converge, qui a de fortes chances d'être un minimum local, ou que si on prend uniquement le résultat du run avec le coût final le plus bas : en effet, il n'existe pas de corrélation forte entre la valeur de la fonction à minimiser Φ et la qualité d'estimation de la fonction d'entrée (en termes d'aire absolue entre la courbe estimée et la courbe vraie). Le coût final d'un run est un indicateur de la qualité de la solution, mais ce n'est pas forcément le run avec le coût final le plus bas qui sera le plus proche de la solution, en termes d'aire absolue entre la courbe estimée et la courbe vraie.

Le choix de la médiane (utilisée par exemple dans [166]) au lieu de la moyenne permet d'être beaucoup moins sensible aux valeurs extrêmes ; la pondération permet de prendre en compte la qualité des estimations, fournie par les coûts. Le choix d'imposer 10 runs réussis par jeu a été fait pour avoir une statistique suffisante pour le calcul de la médiane pondérée (une médiane pondérée sur un ou deux runs n'aurait pas beaucoup de sens).

On calcule ensuite le coût final du jeu de la même manière que les coûts finaux des runs.

II.2.4.3. Fin de l'itération

II.2.4.3.a. Critère d'arrêt de l'itération

Le critère de fin de l'itération est le suivant : au moins 300 jeux ont été tentés et au moins 50 ont réussi ; ce qui signifie que si 300 jeux ont été tentés et que moins de 50 ont réussi, on continue les estimations sur les jeux suivants de la liste ordonnée, jusqu'à obtenir 50 jeux réussis. Le nombre minimal de jeux tentés a été choisi égal à 300 car c'est le nombre de jeux au dessus duquel on n'observait plus de diminution significative du coût final de l'itération. Le nombre minimal de jeux réussis a été choisi égal à 50 car on a intérêt à prendre une valeur grande pour diminuer suffisamment la variance du résultat de l'itération, mais comme la qualité des jeux décroît lorsqu'on descend dans la liste ordonnée, il faut choisir une valeur assez petite pour ne pas trop dégrader la qualité de la fonction d'entrée. La valeur 50 a été choisie comme un compromis.

II.2.4.3.b. Calcul de la fonction d'entrée finale de l'itération et du coût final de l'itération

Une fois l'itération terminée, on calcule les paramètres de la fonction d'entrée finaux pour cette itération d'une manière analogue à celle utilisée pour calculer les paramètres finaux d'un jeu (voir § II.2.4.2.b) (lettre E sur le graphique) : on prend la médiane pondérée des valeurs des paramètres correspondants dans les résultats des jeux, les poids étant les inverses des coûts finaux des jeux. On calcule ensuite le coût final de l'itération de la même manière que les coûts finaux des runs et des jeux.

II.2.4.3.c. Nouvelles contraintes pour les itérations suivantes

Contraintes sur les valeurs des paramètres

À partir de la deuxième itération (I_1), pour chaque paramètre p_i de la fonction d'entrée qui n'est pas encore fixé (c'est à dire pour tous les paramètres pour I_1), on définit (lettre F sur le schéma) l'incertitude sur p_i par la médiane pondérée de $\{D_{i,k}\}_{k \in \llbracket 1, N_{jeux} \rrbracket}$ avec $D_{i,k}$ la distance en valeur absolue de la valeur du paramètre p_i estimée lors du $k^{\text{ième}}$ jeu réussi à sa valeur finale pour l'itération, N_{jeux} étant le nombre de jeux réussis pour l'itération. Les poids pour la médiane pondérée sont les mêmes que pour le calcul de la fonction d'entrée finale de l'itération.

Parmi ces paramètres qui ne sont pas encore fixés, on considère celui qui a la plus petite incertitude relative (valeur absolue du rapport de l'incertitude et de la valeur du paramètre dans la FE finale de l'itération). Si elle est inférieure à 20%, on fixe ce paramètre à sa valeur courante (qui est sa valeur finale pour l'itération courante) pour les itérations suivantes. En d'autres termes, on fixe pour les itérations suivantes le paramètre non encore fixé le mieux estimé par l'itération courante, à condition qu'il soit suffisamment bien estimé. Ceci est sous-tendu par la supposition que l'estimation est non biaisée et que par conséquent on a d'autant moins de risques de réaliser une erreur importante sur la valeur d'un paramètre que l'incertitude est faible.

Initialisation de l'itération suivante

Comme indiqué au § II.2.4.1.a, les paramètres d'organes sont toujours initialisés au hasard. Quant aux paramètres de la fonction d'entrée qui ne sont pas fixés, ils seront à chaque estimation de l'itération suivante initialisés dans un histogramme. Ces histogrammes (un par paramètre de la fonction d'entrée encore non fixé) sont constitués des valeurs des paramètres correspondants dans les fonctions d'entrée finales des jeux de l'itération qui s'achève (lettre H sur le schéma).

Remarque : Cette idée d'initialisation de la fonction d'entrée en utilisant des résultats d'estimations précédentes est également utilisée dans [166], qui montre que dans le cadre de l'IRM, il est plus robuste d'initialiser la fonction d'entrée par la médiane de fonctions d'entrée ayant été estimées en initialisant les paramètres au hasard selon une loi uniforme entre des bornes autour d'une PBIF, que d'initialiser directement les paramètres au hasard selon une loi uniforme entre ces bornes.

II.2.5. Critère d'arrêt de IM-SIME

L'étape (E3) est répétée (nouvelles itérations) jusqu'à ce qu'au moins un des deux critères suivants soit rempli (lettre G sur le schéma) : tous les paramètres de la fonction d'entrée ont été fixés, ou aucun paramètre n'a été fixé durant trois itérations consécutives. On s'arrête si aucun paramètre n'a été fixé pendant trois itérations car on estime alors qu'on ne pourra pas améliorer l'estimation de la fonction d'entrée en continuant indéfiniment les itérations.

L'estimation IM-SIME est alors considérée comme terminée et son résultat est la fonction d'entrée finale de la dernière itération.

Remarque : En réalité, le test pour savoir si ce critère est rempli s'effectue entre la fixation (éventuelle) d'un paramètre et le calcul des histogrammes pour l'initialisation suivante, puisque ce calcul est inutile si IM-SIME s'achève à la fin de l'itération courante.

II.3. Choix du minimiseur

SIME consiste en la minimisation d'une fonction de coût ; il faut donc choisir de quelle manière on effectue cette minimisation. La forme des termes de la fonction de coût, sommes pondérées de carrés des différences de l'estimation et de la mesure, incite à utiliser les méthodes des moindres carrés pondérés, comme fait par la première étude sur SIME [115] (la deuxième étude a utilisé des moindres carrés non pondérés [202]). L'estimation par les moindres carrés pondérés consiste à résoudre

l'équation

$$\text{grad}\Phi(\boldsymbol{\theta}) = 0. \quad (\text{II.7})$$

Cette équation peut être résolue analytiquement dans le cas des moindres carrés pondérés linéaires, c'est-à-dire lorsque Φ est linéaire par rapport aux paramètres $\boldsymbol{\theta}$.

Moindres carrés pondérés non linéaires

Dans notre cas Φ n'est pas linéaire en θ puisqu'elle comporte des exponentielles. La résolution de $\text{grad}\Phi(\boldsymbol{\theta}) = 0$ peut donc être complexe. L'approche généralement employée dans ce cas est une méthode itérative : première estimation de la solution, linéarisation autour de ce point, résolution du problème linéarisé, puis itération, jusqu'à ce qu'un critère d'arrêt soit rempli. Cette approche est équivalente à l'algorithme de minimisation de Gauss-Newton. D'autres méthodes itératives de résolution des moindres carrés pondérés non linéaires existent, comme par exemple des améliorations de l'algorithme de Gauss-Newton (tel l'algorithme de Levenberg-Marquardt, qui a été utilisé pour SIME [115], ou l'algorithme de quasi-Newton) ou des méthodes utilisées lorsque les dérivées de Φ sont difficiles ou coûteuses à calculer [260], comme l'algorithme du simplexe. Ce sont toujours des méthodes itératives. Nous allons décrire brièvement quelques méthodes.

II.3.1. Quelques algorithmes de résolution des moindres carrés pondérés non linéaires

II.3.1.1. Gauss-Newton [261]

Comme indiqué ci-dessus, l'algorithme de Gauss-Newton est une méthode itérative consistant à donner une première estimation de la solution, linéariser autour de ce point, résoudre le problème linéarisé, puis itérer. Elle a été utilisée dans une étude pour estimer les paramètres d'organe, organe par organe, la fonction de coût étant connue [170].

On note toujours Φ la somme des carrés pondérés à minimiser, avec comme jeu de paramètres $\boldsymbol{\theta} = \{\theta_j\}$ avec $j \in \llbracket 1; n \rrbracket$ ($n \in \mathbb{N}$).

$$\Phi(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^m w_i r_i^2(\boldsymbol{\theta}), \quad (\text{II.8})$$

avec r_i les différences entre mesures et valeurs estimées par le modèle ($r_i = \text{mesure}_i - \text{estimée}_i$), w_i les poids, égaux aux inverses des variances des mesures : $w_i = \frac{1}{\sigma_i^2}$ ($i \in \llbracket 1; m \rrbracket$, $m \in \mathbb{N}$ et $m \geq n$, c'est-à-dire qu'il faut plus d'informations (plus de mesures) que d'inconnues, voir plus loin pourquoi cette condition).

On note $\boldsymbol{\theta}^0$ la valeur initiale du jeu de paramètres. L'estimation de $\boldsymbol{\theta}$ à l'itération $s + 1$ se déduit de l'estimation à l'itération s :

$$\boldsymbol{\theta}^{s+1} = \boldsymbol{\theta}^s + \delta \boldsymbol{\theta}. \quad (\text{II.9})$$

Nous allons voir ci-dessous comment est calculé $\delta\theta$ pour l'algorithme de Gauss-Newton. Comme nous l'avons dit, cet algorithme procède par linéarisation de l'équation II.7 : $\text{grad}\Phi(\theta) = \mathbf{0}$ près de l'estimation du minimum. Ainsi, d'après le théorème de Taylor, on peut approcher linéairement $\mathbf{r}(\theta)$ par $\mathbf{r}_{app}(\theta)$ avec

$$\mathbf{r}_{app}(\theta) = \mathbf{r}(\theta^s) + \mathbf{J}_r(\theta^s)(\theta - \theta^s) \quad (\text{II.10})$$

pour θ assez proche de θ^s . \mathbf{J}_r est la matrice jacobienne $m \times n$ de \mathbf{r} par rapport à θ : $\forall i \in \llbracket 1; m \rrbracket, \forall j \in \llbracket 1; n \rrbracket, \mathbf{J}_{r,i,j}(\theta) = \left. \frac{\partial r_i}{\partial \theta_j} \right|_{\theta}$.

Ainsi on approche linéairement Φ par Φ_{app} :

$$\Phi_{app}(\theta) = \sum_{i=1}^m w_i r_{app,i}^2(\theta) = \sum_{i=1}^m w_i [\mathbf{r}_i(\theta^s) + (\mathbf{J}_r(\theta^s)(\theta - \theta^s))_i]^2. \quad (\text{II.11})$$

La minimisation de $\Phi_{app}(\theta)$ est un problème des moindres carrés linéaires pondérés qui peut être résolu explicitement. La solution est θ^{s+1} .

Pour cela, on résout

$$\text{grad}\Phi_{app}(\theta) = 0. \quad (\text{II.12})$$

En notant $\mathbf{g}(\theta) = \text{grad}\Phi(\theta)$, $\forall j \in \llbracket 1; n \rrbracket$ on a d'après l'éq. II.11 :

$$\begin{aligned} g_j(\theta) &= 2 \sum_{i=1}^m w_i r_{app,i}(\theta) \left. \frac{\partial r_{app,i}}{\partial \theta_j} \right|_{\theta} \\ &= 2 \sum_{i=1}^m w_i \left[r_{app,i}(\theta) \frac{\partial}{\partial \theta_j} [r_i(\theta^s) + (\mathbf{J}_r(\theta^s)(\theta - \theta^s))_i] \right] \\ &= 2 \sum_{i=1}^m w_i r_{app,i}(\theta) \left(\mathbf{J}_r(\theta^s) \frac{\partial \theta}{\partial \theta_j} \right)_i \\ &= 2 \sum_{i=1}^m w_i r_{app,i}(\theta) \left. \frac{\partial r_i}{\partial \theta_j} \right|_{\theta^s} \end{aligned} \quad (\text{II.13})$$

d'où, avec \mathbf{W} la matrice diagonale des poids,

$$\mathbf{g}(\theta) = 2 {}^t \mathbf{J}_r(\theta^s) \mathbf{W} \mathbf{r}_{app}(\theta). \quad (\text{II.14})$$

Donc si θ^{s+1} vérifie l'éq. II.12 :

$$\begin{aligned} \text{grad}\Phi_{app}(\theta^{s+1})\mathbf{0} &\Leftrightarrow 2 {}^t \mathbf{J}_r(\theta^s) \mathbf{W} \mathbf{r}_{app}(\theta) = \mathbf{0} \\ &\Leftrightarrow {}^t \mathbf{J}_r(\theta^s) \mathbf{W} (\mathbf{r}(\theta^s) + \mathbf{J}_r(\theta^s)(\theta^{s+1} - \theta^s)) = \mathbf{0} \\ &\Leftrightarrow {}^t \mathbf{J}_r(\theta^s) \mathbf{W} \mathbf{J}_r(\theta^s) (\theta^{s+1} - \theta^s) = - {}^t \mathbf{J}_r(\theta^s) \mathbf{W} \mathbf{r}(\theta^s) \\ &\Leftrightarrow \left({}^t \mathbf{J}_r \mathbf{W} \mathbf{J}_r \right) \Big|_{\theta^s} \delta\theta = - \left({}^t \mathbf{J}_r \mathbf{W} \mathbf{r} \right) \Big|_{\theta^s} \\ &\Leftrightarrow \delta\theta = - \left(({}^t \mathbf{J}_r \mathbf{W} \mathbf{J}_r)^{-1} {}^t \mathbf{J}_r \mathbf{W} \mathbf{r} \right) \Big|_{\theta^s} \end{aligned} \quad (\text{II.15})$$

La condition $m \geq n$ est nécessaire pour que ${}^t \mathbf{J}_r \mathbf{W} \mathbf{J}_r$ puisse être inversible. $\delta\theta$ est

bien calculable car il ne dépend que de θ^s .

Remarque : L'algorithme de Gauss-Newton utilise une approximation de la hessienne \mathbf{H} (dérivées secondes) de Φ . En effet, $H_{jk} = 2 \sum_{i=1}^m \left(\frac{\partial r_i}{\partial \theta_j} \frac{\partial r_i}{\partial \theta_k} + r_i \frac{\partial^2 r_i}{\partial \theta_j \partial \theta_k} \right) \approx 2 \sum_{i=1}^m J_{ij} J_{ik}$ en négligeant les dérivées d'ordre 2 par rapport à la même variable. Dans ce cas on a $\mathbf{H} \approx 2 {}^t \mathbf{J}_r \mathbf{J}_r$.

La méthode de Gauss-Newton n'est pas très appropriée lorsque la non-linéarité est trop prononcée ($\mathbf{r}(\theta)$ trop éloigné de $\mathbf{r}_{app}(\theta)$), ni lorsqu'il y a beaucoup de paramètres. Or nous sommes dans ces deux cas.

II.3.1.2. Méthode du gradient

La méthode du gradient, plus rapide, est également une méthode itérative, qui consiste à chaque étape à se déplacer dans la direction opposée au gradient de la somme des carrés Φ , c'est-à-dire à "descendre" dans la direction de la plus forte pente sur la courbe de Φ . Cette méthode n'utilise pas la courbure (les dérivées secondes) de Φ . Elle est donc inefficace pour beaucoup de fonctions [261]. L'amélioration de la méthode nommée "méthode du gradient conjugué" permet d'accélérer l'estimation mais n'utilise toujours pas les dérivées secondes [262].

II.3.1.3. Levenberg-Marquardt

L'algorithme de Levenberg-Marquardt (utilisé dans la première étude sur SIME [115], et sous une forme modifiée dans une autre étude [258]) est une généralisation des algorithmes de Gauss-Newton et du gradient.

Dans le calcul de $\delta\theta$ par l'algorithme de Gauss-Newton (voir éq. II.15), il faut inverser la matrice $({}^t \mathbf{J}_r \mathbf{J}_r) \big|_{\theta^s}$ (dans la suite, pour simplifier l'écriture, on n'indiquera plus que les expressions sont évaluées en θ^s). Le conditionnement de cette matrice (c'est-à-dire pour la norme euclidienne canonique le rapport entre sa valeur propre la plus grande en norme et sa plus petite en norme (dans un cas général $\text{cond}(\mathbf{A}) = \|\mathbf{A}\| \cdot \|\mathbf{A}^{-1}\|$)) est potentiellement grand. Or le conditionnement de la matrice révèle le comportement de l'algorithme en présence de bruit. Un conditionnement grand est un "mauvais" conditionnement : il implique une faible robustesse face à du bruit dans les données. L'idée de l'algorithme de Levenberg-Marquardt est de "lisser" cette matrice à inverser, en y ajoutant un terme diagonal qui améliore le conditionnement, pour "amortir" le problème [263].

Levenberg a initialement proposé d'ajouter un multiple de la matrice identité. Ainsi, on remplace l'avant-dernière ligne de l'éq. II.15 :

$$({}^t \mathbf{J}_r \mathbf{W} \mathbf{J}_r) \delta\theta = - {}^t \mathbf{J}_r \mathbf{W} \mathbf{r}$$

par

$$({}^t \mathbf{J}_r \mathbf{W} \mathbf{J}_r + \lambda \mathbf{I}) \delta\theta = - {}^t \mathbf{J}_r \mathbf{W} \mathbf{r} \quad (\text{II.16})$$

La valeur du facteur d'amortissement $\lambda \in \mathbb{R}^+$ est ajustée à chaque itération. Si Φ décroît rapidement, c'est que la matrice ${}^t\mathbf{J}_r\mathbf{W}\mathbf{J}_r$ n'est pas trop mal conditionnée ; on peut alors choisir une faible valeur de λ , ce qui rapproche l'algorithme de celui de Gauss-Newton. En revanche si une itération est peu efficace, on augmente λ , ce qui rapproche l'algorithme de celui du gradient [263], car on peut alors approximer l'éq. II.16 par :

$$\lambda \mathbf{I} \delta \boldsymbol{\theta} \approx - {}^t\mathbf{J}_r\mathbf{W}\mathbf{r} \quad (\text{II.17})$$

d'où

$$\begin{aligned} \delta \boldsymbol{\theta} &\approx -\frac{1}{\lambda} {}^t\mathbf{J}_r\mathbf{W}\mathbf{r} \\ &= -\frac{1}{2\lambda} \text{grad}\Phi \end{aligned} \quad (\text{II.18})$$

d'après l'éq. II.14. $\delta \boldsymbol{\theta}$ est donc opposé au gradient de la fonction de coût.

L'apport de Marquardt a été de remplacer la matrice identité par $\text{diag}({}^t\mathbf{J}_r\mathbf{W}\mathbf{J}_r)$. On obtient alors l'équation

$$\left({}^t\mathbf{J}_r\mathbf{W}\mathbf{J}_r + \lambda \cdot \text{diag}({}^t\mathbf{J}_r\mathbf{W}\mathbf{J}_r) \right) \delta \boldsymbol{\theta} = - {}^t\mathbf{J}_r\mathbf{W}\mathbf{r} \quad (\text{II.19})$$

c.-à-d. pour λ grand :

$$\delta \boldsymbol{\theta} \approx - \left(\frac{1}{2\lambda} \left(\text{diag}({}^t\mathbf{J}_r\mathbf{W}\mathbf{J}_r) \right)^{-1} \right) \text{grad}\Phi. \quad (\text{II.20})$$

Le terme $D_{j,j}$ de la matrice $\mathbf{D} = \text{diag}({}^t\mathbf{J}_r\mathbf{W}\mathbf{J}_r)$ vaut $\sum_{i=1}^m w_i \left(\frac{\partial r_i}{\partial \theta_j} \right)^2$; ainsi, plus les dérivées $\frac{\partial r_i}{\partial \theta_j}$ selon une composante j de $\boldsymbol{\theta}$ est faible, plus $D_{j,j}$ est faible, plus $\left(\frac{1}{2\lambda} \left(\text{diag}({}^t\mathbf{J}_r\mathbf{W}\mathbf{J}_r) \right)^{-1} \right)_{j,j}$ est grand donc plus le pas dans cette direction est grand. Ceci permet d'éviter de passer de nombreuses itérations sur un plateau et donc d'accélérer l'algorithme.

II.3.1.4. Quasi-Newton

Les méthodes de quasi-Newton sont dérivées de la méthode de Newton.

II.3.1.4.a. Méthode de Newton

La méthode de Newton utilise la courbure (les dérivées secondes) de la fonction à minimiser pour arriver plus rapidement au minimum. C'est une méthode itérative qui utilise, comme la méthode de Gauss-Newton, le théorème de Taylor, mais à un ordre plus élevé. Ainsi, alors que la méthode de Gauss-Newton utilise l'approximation de Taylor à l'ordre 1 pour \mathbf{r} (voir éq. II.10) :

$$\mathbf{r}(\boldsymbol{\theta}) \approx \mathbf{r}(\boldsymbol{\theta}^s) + \mathbf{J}_r(\boldsymbol{\theta}^s)(\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^s),$$

la méthode de Newton utilise l'approximation de Taylor à l'ordre 2 pour Φ :

$$\Phi(\boldsymbol{\theta}) \approx \Phi(\boldsymbol{\theta}^s) + \mathbf{g}(\boldsymbol{\theta}^s) \cdot (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^s) + \frac{1}{2} {}^t(\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^s) \mathbf{H}(\boldsymbol{\theta}^s) (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^s). \quad (\text{II.21})$$

avec toujours \mathbf{g} le gradient de Φ et \mathbf{H} sa matrice hessienne. En utilisant cette approximation de Φ pour résoudre $\text{grad}\Phi(\boldsymbol{\theta}^{s+1}) = \mathbf{0}$, on obtient après calculs comme formule pour le pas $\delta\boldsymbol{\theta}$:

$$\delta\boldsymbol{\theta} = -\mathbf{H}^{-1}(\boldsymbol{\theta}^s) \mathbf{g}(\boldsymbol{\theta}^s). \quad (\text{II.22})$$

Souvent, la méthode est modifiée pour inclure un coefficient ρ petit ($\rho > 0$) au lieu de $\rho = 1$ [264] (cela se pratique également sur les méthodes de Gauss-Newton et du gradient) :

$$\delta\boldsymbol{\theta} = -\rho \mathbf{H}^{-1}(\boldsymbol{\theta}^s) \mathbf{g}(\boldsymbol{\theta}^s). \quad (\text{II.23})$$

Cette méthode est rapide et a de très bonnes propriétés de convergences près d'un minimum.

Remarque : L'algorithme de Gauss-Newton peut être dérivé de la méthode de Newton en approximant \mathbf{H} par $2 {}^t \mathbf{J}_r \mathbf{J}_r$, c'est à dire en négligeant les dérivées d'ordre 2 par rapport à la même variable (voir § II.3.1.1).

II.3.1.4.b. Méthodes de quasi-Newton

Le calcul et l'inversion de la hessienne nécessités par l'éq. II.22 de la méthode de Newton peuvent s'avérer très coûteux. Les méthodes de quasi-Newton [265] proposent donc de remplacer la matrice \mathbf{H}^{-1} par une autre matrice \mathbf{B}_s approchant l'inverse de la hessienne et plus facile à calculer, dont la valeur change au fil des itérations. Les différentes méthodes de quasi-Newton se caractérisent par leur définition de la matrice \mathbf{B}_s . On impose souvent, si la fonction est de classe \mathcal{C}^2 (c'est notre cas) que la matrice \mathbf{B}_s soit symétrique (car la hessienne est symétrique dans ce cas, donc \mathbf{H}^{-1} aussi) et définie positive (car c'est le cas de la hessienne près d'un minimum, donc de \mathbf{H}^{-1} aussi). Un coefficient ρ_s , qui change au fil des itérations, peut également être introduit comme dans l'éq. II.23.

II.3.2. Inconvénients des moindres carrés pondérés non linéaires et remèdes

II.3.2.1. Inconvénients

La difficulté majeure la plus fréquente rencontrée dans les problèmes de moindres carrés non linéaires est le caractère non convexe de Φ , engendrant de nombreux minima locaux, dans lesquels la minimisation peut rester "piégée".

II.3.2.2. Deux solutions

Plusieurs solutions ont été proposées pour éviter de rester "piégé" dans un minimum local.

II.3.2.2.a. Recuit simulé

Premièrement, la méthode du recuit simulé, utilisée par Wong et al. [257] et Ogden et al. [128] pour l'estimation de la fonction d'entrée avec SIME. Le recuit simulé [257, 266] est un algorithme s'inspirant de la méthode de recuit utilisée en physique de la matière condensée.

Le recuit consiste à chauffer un matériau de manière à ce que toutes ses molécules s'arrangent librement au hasard dans la phase liquide, puis à abaisser progressivement la température de manière à obtenir un cristal parfait.

Dans le cas du recuit simulé, les paramètres à estimer sont les analogues des molécules. L'équivalent du chauffage consiste à perturber aléatoirement les paramètres, ce qui permet de ressortir éventuellement d'un minimum local (voir fig. II.3). L'équivalent du refroidissement est le fait de réduire progressivement la possibilité de ressortir d'un minimum local.

Le recuit simulé est un algorithme itératif : à chaque itération, le jeu de paramètres θ est légèrement modifié, de manière aléatoire : $\theta_{temp}^{s+1} = \theta^s + \delta\theta$, avec $\delta\theta$ petit et généré de manière aléatoire. On peut ensuite calculer la valeur de la fonction de coût perturbée correspondante : $\Phi_{temp}^{s+1} = \Phi(\theta_{temp}^{s+1}) = \Phi^s + \Delta\Phi$, avec $\Phi^s = \Phi(\theta^s)$. La probabilité d'accepter cette perturbation est déterminée par le critère de Metropolis [257] :

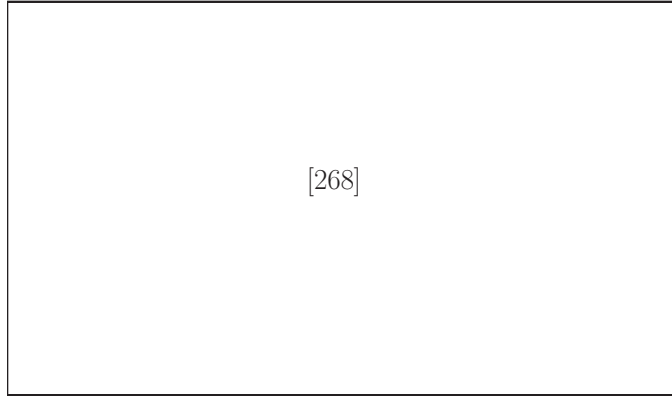
$$P(\Delta\Phi) = \begin{cases} 1, & \text{si } \Delta\Phi \leq 0 \\ \exp^{-\frac{\Delta\Phi}{k_B T}}, & \text{sinon} \end{cases} \quad (\text{II.24})$$

avec k_B la constante de Boltzmann et T la "température" du système, qui est progressivement réduite au cours des itérations. C'est-à-dire que si la solution perturbée diminue la fonction de coût (on dit qu'elle "diminue l'énergie du système"), on accepte la perturbation. On tend alors à chercher l'optimum au voisinage de la solution de l'itération précédente. Si la solution perturbée augmente l'énergie du système ($\Delta\Phi > 0$) et donc qu'elle est moins bonne que la solution précédente, elle a quand même une chance d'être acceptée (diminuant avec la valeur de $\Delta\Phi$ et au cours des itérations (baisse de T)). Ceci permet d'explorer une plus grande partie de l'espace des solutions et d'éviter de s'enfermer trop vite dans la recherche d'un minimum local [267]. Si la solution perturbée est acceptée, $\theta^{s+1} = \theta_{temp}^{s+1}$ et $\Phi^{s+1} = \Phi_{temp}^{s+1}$; sinon $\theta^{s+1} = \theta^s$ et $\Phi^{s+1} = \Phi^s$.

Il a été montré que si la température de départ est assez haute et que la température est baissée assez doucement, l'algorithme converge vers le minimum global de la fonction de coût – ou vers un point proche de ce minimum [257].

Le problème majeur de cet algorithme, outre la difficulté à définir l'évolution optimale de la température, est qu'il est très lent [128, 257]. Il est donc inutilisable dans

Figure II.3 – Illustration du recuit simulé : cette méthode permet de sortir de minima locaux.
Source : [268]



notre cas, où nous effectuons un grand nombre d'estimations SIME et donc un grand nombre de minimisations.

II.3.2.2.b. Nombreuses estimations

La deuxième méthode proposée pour éviter de rester piégé dans un minimum local en utilisant les méthodes de moindres carrés pondérés non linéaires, est d'effectuer un grand nombre de minimisations avec des initialisations différentes (comme dans [157]), permettant de quadriller l'espace des paramètres. Or nous sommes justement dans le cas d'un grand nombre de minimisations, avec des initialisations au hasard dans l'espace des paramètres.

II.3.3. Notre choix

Le grand nombre d'estimations que nous faisons, avec des initialisations différentes, nous permet de remédier partiellement au principal problème des méthodes de moindres carrés non linéaires, le piège des minima locaux. Nous choisissons ces méthodes plutôt que le recuit simulé qui est beaucoup trop long pour des estimations nombreuses. Au sein des méthodes de moindres carrés pondérés, nous choisissons les méthodes de quasi-Newton pour leur précision dans la convergence près d'un minimum et leur rapidité par rapport à Levenberg-Marquadt. Nous avons utilisé l'algorithme kMigrad fourni par la suite ROOT (<http://root.cern.ch/>). Cet algorithme est particulièrement approprié quand on connaît l'expression analytique des dérivées, comme dans notre cas. Il impose que les matrices \mathbf{B}_s soient bien définies positives, et utilise des coefficients ρ_s calculés par recherche linéaire inexacte (c'est-à-dire $\rho_s < 1$: on avance à chaque itération doucement dans la direction estimée du minimum, sans aller directement jusqu'au minimum estimé par l'itération courante). Cet algorithme permet également d'imposer des bornes aux paramètres. Ceci est fait via des changements de variables : on remplace les paramètres par des paramètres transformés pour lesquels les bornes finies se transforment en bornes infinies. Ces transformations

sont non linéaires.

II.3.3.1. Essais d'amélioration

II.3.3.1.a. Essais d'amélioration du minimiseur

Test avec NLLS

Nous avons tout de même testé l'utilisation d'un algorithme de type moindres carrés pondérés proche de Levenberg-Marquardt proposé par ROOT, puisque les premiers articles sur SIME utilisaient un algorithme de ce type (voir § I.3.6.1.a), et avons obtenu de moins bons résultats qu'avec kMigrad (allure des fonction d'entrée estimées nettement moins bonne).

Couplage avec le simplexe

Les minimisations au moyen de kMigrad échouent relativement fréquemment en raison d'une distance trop importante des paramètres courants au minimum. La méthode de Newton ayant en effet de très bonnes propriétés de convergence près d'un minimum mais beaucoup moins bonnes lorsqu'elle en est éloignée, nous avons testé d'implémenter d'abord un algorithme du simplexe pour se rapprocher d'un minimum, puis d'appliquer kMigrad à partir du résultat du simplexe.

Le simplexe [269] est une méthode robuste vis à vis de l'initialisation des paramètres. Elle n'utilise pas les dérivées, dessinant un polytope (polygone en deux dimensions, polyèdre en trois dimensions, etc.) dans l'espace des paramètres, chaque sommet représentant la valeur de la fonction de coût pour le jeu de paramètres correspondant. L'algorithme consiste à modifier le polytope de sorte qu'à chaque itération la plus haute valeur de la fonction de coût à un sommet décroisse. Cette méthode converge à chaque fois – mais a une mauvaise précision, d'autant plus lorsque le nombre de paramètres est élevé, ce pourquoi on ne peut l'utiliser seule dans notre cas.

Remarque : Le simplexe a été utilisé pour des moindres carrés non linéaires par exemple dans une étude avec des modèles à compartiments [155], mais la fonction d'entrée était connue et il s'agissait donc uniquement d'estimer des paramètres d'organes, organe par organe, donc avec très peu de paramètres. Nous avons testé le simplexe seul dans notre cas et obtenons des résultats rapides mais mauvais en terme d'allure de la fonction d'entrée.

Nous avons obtenu plus de convergences réussies avec la combinaison simplexe puis kMigrad qu'avec kMigrad seul, mais la qualité des estimations en terme d'allure de la fonction d'entrée était beaucoup moins bonne (comme avec le simplexe seul).

ROOT propose également l'algorithme kCombined qui commence par un kMigrad puis, si celui-ci échoue, enchaîne simplexe puis kMigrad (pour redonner une meilleure initialisation au kMigrad). Cet algorithme, très proche de la combinaison "simplexe puis kMigrad", ne donne pas de meilleurs résultats.

Conclusion

Les différentes méthodes testées d'amélioration du minimiseur ne s'avérant pas concluantes (allure des fonctions d'entrée estimée nettement moins bonne qu'avec Migrad), nous restons sur le choix de kMigrad.

II.3.3.1.b. Essais d'amélioration de la fonction de coût : étude d'ajout de pénalisations

Nous avons réfléchi à l'ajout de termes dans la fonction de coût qui permettent d'éviter que l'augmentation du bruit dans les données ne conduise à des valeurs de paramètres estimées aberrantes, sans rajouter de limites qui complexifient la minimisation (transformations des variables nécessaires, erreurs d'arrondi).

Pénalisation sur les λ_i

La première pénalisation à envisager est une pénalisation sur les λ_i , qui sont les constantes de temps inverses de la fonction d'entrée (voir éq. I.31). En effet, si elles prennent des valeurs trop élevées, l'exponentielle correspondante décroîtra tellement rapidement qu'elle n'interviendra que sur une seule frame, ce qui revient à fitter le bruit. Or la borne supérieure imposée aux λ_i (voir §II.2.4.1.b) ne tient pas compte du découpage temporel. Pour éviter que les λ_i ne prennent des valeurs trop élevées, on peut donc rajouter à la fonction de coût des termes devenant très grands quand les λ_i augmentent trop.

Pour étudier la pertinence d'une telle pénalisation, nous nous sommes intéressés à λ_0 , qui est la plus grande constante de temps inverse de la fonction d'entrée. Lorsque le bruit dans les images augmente, on obtient des estimations de λ_0 grandes (voir §III.2.3.3). Nous nous sommes intéressés aux runs des estimations qui fournissaient les valeurs les plus grandes de λ_0 , et avons comparé les différences d'allure entre, d'une part, la fonction d'entrée estimée par ces runs et la fonction d'entrée référence ; d'autre part, les fonctions d'entrée fournies par des estimations avec des λ_0 quelconques et la fonction d'entrée référence. Nous n'avons pas observé de différences claires, ce qui indique que les λ_i ne sont pas surestimés dans des proportions amenant à une dégradation de l'allure de la fonction d'entrée.

La pénalisation sur les λ_i s'est donc avérée inutile et nous ne l'avons donc pas implémentée.

Pénalisation sur les V_b

L'estimation des V_b est très libre, on impose uniquement $V_b \in [0; 1]$ puisqu'il s'agit de la part de sang dans les tissus. En réalité, les V_b sont de l'ordre de quelques pourcents (voir §I.2.2.8.a). Nous avons étudié s'il était judicieux d'ajouter un terme de pénalité pour éviter des valeurs de V_b trop grandes.

Pour cela, nous avons comparé pour des TTACs simulées les fonctions d'entrée fournies par des estimations classiques, et celles fournies par des estimations pour

lesquelles on avait fixé tous les V_b à leur vraie valeur, qui est connue dans le cas de données simulées. Nous avons observé une amélioration de l'allure de la fonction d'entrée, surtout sur la hauteur du pic. Ceci pousse à adopter une pénalisation sur les V_b . Néanmoins, la connaissance des vraies valeurs des V_b pour des données réelles est difficile (voir §I.2.2.8.a), il est donc irréaliste de pouvoir fixer les V_b à leur vraie valeur pour des données réelles. Nous avons testé de fixer les V_b à des valeurs raisonnables pour quatre images réelles (voir leur description au §III.1.2), et n'avons pas obtenu de meilleurs résultats qu'en ne les fixant pas. De plus, nous avons observé pour des données simulées la distribution des V_b obtenus (sans fixer les V_b pour l'estimation) : tous les V_b sont inférieurs à 10% (on n'a donc pas de valeur aberrante), et on n'observe pas de tendance d'évolution quand le bruit augmente.

Nous avons donc décidé de ne pas ajouter de terme de pénalisation pour les V_b . Il serait néanmoins intéressant d'étudier sur des données simulées l'impact de la fixation des V_b à des valeurs légèrement fausses, ainsi que l'effet de l'ajout d'un terme de pénalité du type $+W \sum_1^R \left(\frac{V_{b,r} - \bar{V}_{b,r}}{\sigma \bar{V}_{b,r}} \right)^2$, avec W le poids donné à la pondération des V_b , σ une constante et $\bar{V}_{b,r}$ l'estimation des V_b fournie par le fichier d'entrée.

Contrainte sur la hauteur du pic de la fonction d'entrée

Le pic de la fonction d'entrée étant le plus difficile à estimer, nous avons réfléchi à ajouter une contrainte physiologique sur la hauteur du pic. Ainsi, la fonction d'entrée représentant pour le ^{18}F -FDG une concentration d'activité dans le sang, et la fonction d'entrée étant considérée la même pour tous les organes, il pourrait sembler utile d'imposer que la fonction d'entrée soit en tout temps (et donc aussi pour le pic) inférieure ou égale à l'activité totale injectée divisée par le volume de sang total (environ 5 L chez un homme), puisque l'activité se répartit entre le sang et les organes.

Cependant, lorsqu'on calcule ce rapport pour des examens réels pour lesquels on a également des prélèvements sanguins, on remarque que la valeur obtenue est très inférieure à la valeur du pic donnée par les prélèvements sanguins. Ceci s'explique par le fait que, si l'on considère que la fonction d'entrée est la même pour tous les organes qu'on étudie, cette approximation n'est valable que sur le domaine d'étude qui est relativement restreint (comme le cerveau chez l'homme) et pas sur le corps entier chez l'homme. Ceci, particulièrement au moment de l'injection : toute l'activité est alors concentrée dans quelques millilitres de sang si on considère une injection instantanée. La contrainte envisagée n'est donc pas pertinente.

Remarque : On peut cependant bien considérer que la pic de la fonction d'entrée arrive en même temps dans tous les voxels du cerveau [225].

En résumé

Une modification de la fonction de coût par l'ajout de contraintes et/ou de pénalités ne s'est pas avérée judicieuse. Nous avons donc gardé la fonction de coût initiale.

II.4. Essais d'amélioration de la structure de la méthode IM-SIME

Nous avons testé diverses modifications de la structure de IM-SIME dans le but d'obtenir plus de convergences et une meilleure allure des courbes des fonctions d'entrée estimées. Ces tests ont été réalisés sur des cinétiques simulées décrites dans le chapitre suivant (§III.1.1.2), sauf quand cela est mentionné. Comme pour les résultats montrés dans le chapitre III, chaque estimation a été effectuée en parallèle sur 8 threads sur un ordinateur tournant sous Ubuntu 10 et comprenant des processeurs de type Intel Xeon X5550 (fréquence d'environ 2.5 GHz). La mémoire de l'ordinateur n'est pas un facteur limitant pour nos estimations.

II.4.1. Divers

II.4.1.1. Tri des jeux

Un critère de tri des jeux supplémentaire, par degré croissant d'affection par le volume partiel, a également été testé (en utilisant comme estimation de l'affection par le volume partiel la valeur de la correction de l'EVP fournie par GTM20), mais n'a pas apporté d'amélioration marquante en terme de nombre de convergences et d'allure des courbes de fonctions d'entrée estimées. Il n'a donc pas été retenu.

II.4.1.2. Post-estimateur

Nous proposons dans IM-SIME la médiane pondérée pour estimer les paramètres de la fonction d'entrée à la fin des jeux et des itérations. Nous avons également étudié la médiane, la moyenne et la moyenne pondérée. La médiane pondérée était l'estimateur permettant d'atteindre les valeurs de la fonction de coût les plus basses. C'était de plus celui qui était le plus robuste à l'introduction de valeurs très fausses.

II.4.2. Initialisations

Vu la difficulté à effectuer la minimisation de la fonction de coût sans tomber dans un minimum local, nous avons testé d'initialiser les paramètres d'une manière un peu plus favorable que l'initialisation aléatoire utilisée pour la première itération de IM-SIME pour les paramètres de la fonction d'entrée et pour toutes les itérations pour les paramètres d'organes.

II.4.2.1. Initialisation de la fonction d'entrée par une méthode PBIF

II.4.2.1.a. Principe

La première méthode testée consiste à utiliser, pour l'initialisation des paramètres de la fonction d'entrée, d'autres fonctions d'entrée estimées pour le même traceur (méthode **PBIF**).

II.4.2.1.b. Mise en œuvre

Ainsi, pour quatre examens réels (voir III.1.2), nous avons réalisé une estimation IM-SIME (sans implémenter la méthode PBIF décrite dans ce paragraphe), obtenant quatre fonctions d'entrée paramétriques estimées, une par examen. Ces fonctions constituent la base de données des fonctions d'entrée.

Pour chacun des quatre examens, nous avons réalisé ensuite une estimation IM-SIME, cette fois-ci en appliquant la méthode PBIF.

Cette méthode initialise les paramètres de la fonction d'entrée pour les runs de la première itération de IM-SIME en deux étapes. On considère l'examen réel numéro n_0 ($n_0 \in \llbracket 1; 4 \rrbracket$) et le run r de la première itération.

Première étape

Pour chaque paramètre p de la fonction d'entrée, on calcule une valeur temporaire du paramètre $p_{n_0,r,temp}$ en prenant la moyenne pondérée des paramètres correspondants des fonctions d'entrée des autres examens dans la base de données : $p_{n_0,r,temp} = \sum_{n \neq n_0} u_{n,r} p_n$, avec n les numéros d'examen ($n \in \llbracket 1; 4 \rrbracket$), p_n la valeur du paramètre p pour la fonction d'entrée de l'examen n dans la base de données et $u_{n,r}$ le poids affecté à l'examen n pour le run r , les poids étant tirés aléatoirement avec comme contrainte $\forall r, \sum_{n \neq n_0} u_{n,r} = 1$ (le tirage au hasard des poids permet une initialisation différente pour chaque run).

Deuxième étape

On recale la fonction d'entrée ainsi obtenue (formée par les paramètres $\{p_{n_0,r,temp}\}$) avec le prélèvement sanguin fourni en entrée, pour obtenir les valeurs des paramètres de la fonction d'entrée utilisés pour l'initialisation du run r $p_{n_0,r,init}$. Les $A_{i,n_0,r,init}$ sont ainsi obtenus en multipliant les $A_{i,n_0,r,temp}$ par le rapport de la concentration d'activité du prélèvement et de la valeur de la fonction d'entrée obtenue à la première étape à l'instant du prélèvement. τ et les λ_i restent inchangés : $\tau_{n_0,r,init} = \tau_{n_0,r,temp}$; $\forall i \in \llbracket 0; 2 \rrbracket, \lambda_{i,n_0,r,init} = \lambda_{i,n_0,r,temp}$.

Cette méthode peut n'être utilisée que pour la première itération, les itérations suivantes bénéficiant déjà de l'initialisation dans l'histogramme créé à l'itération précédente. Elle vise à obtenir une fonction d'entrée de forme assez proche des fonctions d'entrée réelles.

II.4.2.1.c. Résultats

Le nombre de convergences et l'allure des courbes ne sont pas améliorés de manière nette pour les quatre examens.

II.4.2.2. Initialisation des organes à partir de la fonction d'entrée

II.4.2.2.a. Principe

La deuxième méthode testée concerne l'initialisation des paramètres d'organes pour les runs. Une fois l'initialisation des paramètres de la fonction d'entrée réalisée (de manière classique, ou de la manière PBIF décrite ci-dessus), nous avons initialisé les paramètres d'organes en adéquation avec la fonction d'entrée.

II.4.2.2.b. Mise en œuvre

Pour ce faire, nous avons procédé comme à la fin des runs : pour chaque organe, nous avons minimisé la fonction de coût constituée uniquement du terme concernant cet organe, les paramètres de la fonction d'entrée étant fixés. Les paramètres d'organes résultant de cette minimisation sont ceux qui ont été choisis comme valeur initiale pour le run. Ce type d'initialisation a déjà été utilisé dans un article [166].

II.4.2.2.c. Résultats

Cette méthode d'initialisation n'a pas amélioré les résultats en terme de nombre de convergences et d'allure de courbe, quelque soit la manière d'initialiser les paramètres de la fonction d'entrée.

II.4.2.3. Conclusion sur l'initialisation

Les méthodes présentées ci-dessus n'apportant pas d'amélioration notable, nous ne les avons pas retenues.

II.4.3. Avec plus d'organes par jeu

Disposant de plus de structures segmentées que dans les premiers articles sur SIME, nous avons essayé d'utiliser des jeux contenant plus de trois TTACs (de 3 à 8 pour le cerveau homme). Ce plus grand nombre de TTACs permet de fournir plus d'informations lors de la minimisation de la fonction de coût (mais risque d'accroître son nombre de minima locaux). Les différents schémas proposés sont regroupés dans les tableaux II.1.

II.4.3.1. Schéma de base

II.4.3.1.a. Principe

Le premier schéma, qu'on note "schéma de base", consiste à rajouter dans la structure de IM-SIME une boucle sur le nombre d'organes par jeu entre la boucle sur les itérations et la boucle sur les jeux.

Tableau II.1 – Trois schémas d'estimation avec plus d'organes par jeu. Les numéros à l'intérieur des tableaux indiquent dans quel ordre se font les minimisations. Par exemple, pour la schéma de base : première itération pour $nOPJ$ (nombre d'organes par jeu) = 3 (numéro 1), puis première itération pour $nOPJ = 4$ (numéro 2), etc., tandis que pour le schéma "inversion" : première itération pour $nOPJ = 3$, puis deuxième itération pour $nOPJ = 3$, etc. I_f signifie "itération finale" (dernière itération pour le nombre d'organes par jeu correspondant). Le numéro de l'itération finale peut varier selon les $nOPJ$ pour le schéma "Inversion".

Schéma de base							Inversion						
		Numéro de l'itération							Numéro de l'itération				
		I_0	I_1	I_2	\dots	I_f			I_0	I_1	I_2	\dots	I_f
$nOPJ$	3	1	6	11			$nOPJ$	3	1	2	3	4	5
	4	2	7	12				4	6	7	8	9	10
	5	3	8	\dots				5	11	12	13	\dots	
	\dots	4	9					\dots					
	8	5	10					8					

Pyramide						
		Numéro de l'itération				
		I_0	I_1	I_2	\dots	I_f
$nOPJ$	3	1	2	3	5	\dots
	4			4	6	
	5				7	
	\dots					
	8					

II.4.3.1.b. Mise en œuvre

Pour chaque nombre d'organes par jeu (noté dans la suite $nOPJ$, avec $nOPJ \in \llbracket 3; 8 \rrbracket$), on construit et trie les jeux comme pour le cas $nOPJ = 3$ décrit précédemment. On obtient autant de listes ordonnées que de $nOPJ$ différents utilisés (si on utilise de 3 à 8 organes par jeu, on obtient $8 - 2 = 6$ listes). Pour chaque itération, on effectue successivement et séparément les estimations pour chaque $nOPJ$, en imposant un nombre de jeux testés décroissant en fonction du $nOPJ$. A la fin de chaque itération, on regroupe les résultats des différents $nOPJ$ pour calculer la fonction d'entrée finale de l'itération.

II.4.3.1.c. Résultats

Les runs comportant un plus grand nombre de TTACs ($nOPJ$ grand) fournissent une meilleure estimation de la fonction d'entrée que ceux avec $nOPJ = 3$, lorsqu'ils réussissent (ce qui justifie un nombre de jeux nécessaires moindre pour avoir une estimation satisfaisante pour les $nOPJ$ grands). Mais du fait du grand nombre de paramètres à estimer, ils réussissent moins souvent. La fonction d'entrée fournie par IM-SIME avec $nOPJ$ grand, produite avec moins de jeux réussis et avec des jeux

réussis de moins bonne qualité (plus bas dans la liste des jeux ordonnés) qu'avec $nOPJ = 3$, n'est au final pas meilleure en terme d'allure de la courbe que celle avec $nOPJ = 3$ et l'estimation est bien plus longue.

II.4.3.2. Inversion

II.4.3.2.a. Principe

Pour tenter de contourner le problème du faible taux de succès des runs avec un $nOPJ$ grand, nous avons testé d'inverser les boucles sur le nombre d'organes par jeu et sur les itérations. En effet, dans les estimations selon le schéma de base décrit ci-dessus, on observe de plus en plus de convergences au fur et à mesure des itérations, surement grâce à l'initialisation des paramètres de la fonction d'entrée dans un histogramme de plus en plus proche de la solution. Avec l'inversion, les estimations sur les jeux avec un $nOPJ$ grand sont effectuées plus tard dans le déroulement de l'algorithme par rapport au schéma de base ; l'histogramme d'initialisation est alors plus pertinent.

II.4.3.2.b. Mise en œuvre

L'idée est d'effectuer d'abord toutes les itérations avec $nOPJ = 3$ (comme dans la version originale de l'algorithme), puis d'effectuer toutes les itérations avec $nOPJ = 4$, puis d'effectuer toutes les itérations avec $nOPJ = 5$, etc. Pour $nOPJ = 3$, l'initialisation se fait comme dans la version originale de IM-SIME. Pour $nOPJ > 3$, l'initialisation des paramètres de la fonction d'entrée se fait dans l'histogramme contenant les estimations des jeux des dernières itérations des $nOPJ$ précédents (ce sont les plus abouties), ainsi que les estimations des jeux de l'itération précédente pour le $nOPJ$ courant, si ce n'est pas la première itération pour ce $nOPJ$. Deux exemples : pour la première itération pour $nOPJ = 5$ (étape 11 dans le tableau II.1 correspondant), l'initialisation est faite à partir de l'histogramme comprenant les résultats des jeux de la dernière itération pour $nOPJ = 3$ (étape 5) et de la dernière itération pour $nOPJ = 4$ (étape 10), tandis que pour la troisième itération pour $nOPJ = 5$ (étape 13), l'initialisation est faite à partir de l'histogramme comprenant les résultats des jeux de la dernière itération pour $nOPJ = 3$ (étape 5), de la dernière itération pour $nOPJ = 4$ (étape 10) et de la deuxième itération pour $nOPJ = 5$ (étape 12).

Ainsi, lorsqu'on arrive aux estimations avec de nombreux organes par jeu, l'initialisation se fait dans un histogramme créé à partir de nombreuses valeurs de résultats, qu'on espère pertinentes (les dernières itérations étant censées être les meilleures). L'idée est que la valeur initiale des paramètres sera alors proche de leur valeur réelle, et que la minimisation de la fonction de coût avec de nombreux organes par jeu en sera facilitée.

II.4.3.2.c. Résultats

Même avec cette technique, on n'obtient pas plus de convergences de runs, et l'estimation est toujours très longue. Nous n'avons donc pas étudié l'allure des courbes et avons cherché à accélérer l'estimation.

II.4.3.3. Pyramide

II.4.3.3.a. Principe

Pour réduire le temps d'estimation, mais toujours obtenir une bonne initialisation pour les $nOPJ$ grands, nous avons testé une estimation "pyramidale".

II.4.3.3.b. Mise en œuvre

Le schéma en est le suivant : les deux premières itérations sont effectuées avec $nOPJ = 3$. Puis, si un paramètre est fixé à la fin de la deuxième itération, la troisième est effectuée avec $nOPJ = 3$ et $nOPJ = 4$ – sinon toujours avec uniquement $nOPJ = 3$. Et ainsi de suite : à la fin de chaque itération, si un paramètre est fixé, on rajoute un $nOPJ$ pour l'itération suivante. Ce schéma permet, comme celui de l'inversion, d'obtenir pour l'initialisation des paramètres un histogramme bien fourni lorsqu'on arrive aux runs avec un $nOPJ$ élevé, tout en abaissant le nombre d'estimations préalables. De plus, il permet de limiter l'augmentation du nombre de paramètres à estimer due à l'introduction de nouveaux organes grâce à la fixation de paramètres de la fonction d'entrée au fil des itérations.

II.4.3.3.c. Résultats

Dans les faits, pour ce schéma, IM-SIME sur des données réelles termine toujours (critère de fin atteint) avant qu'on n'arrive aux estimations avec $nOPJ = 7$ ou 8, ou même avant. L'estimation est donc bien plus rapide que pour le schéma de base, mais perd son intérêt qui était d'utiliser les $nOPJ$ grands. Sur des données réelles, le nombre de convergences de runs n'est pas augmenté par rapport aux autres schémas, et l'allure de la fonction d'entrée n'est pas améliorée et est même parfois très dégradée.

II.4.3.4. Conclusion sur le nombre d'organes par jeu

Les minimisations utilisant de nombreux organes par jeu sont extrêmement longues, et ne sont donc pas utilisables en pratique. Nous restons à trois organes par jeu.

II.5. Estimation du bruit dans les TTACs

IM-SIME utilise une estimation de l'erreur due au bruit dans les TTACs, pour le tri des jeux selon le niveau de bruit et pour le calcul des poids dans la fonction de coût. Nous avons utilisé l'estimation de l'erreur due au bruit fournie par GTM20,

mais avons voulu auparavant nous assurer de sa pertinence. C'est ce qui est fait dans cette section. Il est important de noter que, autant pour le tri des jeux que pour les poids, plus que la valeur exacte du bruit, c'est surtout le rapport entre les bruits des différentes TTACs qui importe.

II.5.1. Définition du bruit

L'émission des positons étant un phénomène aléatoire et l'acquisition ne durant qu'un temps limité, les données mesurées sont entachées de bruit. Le bruit dans les mesures peut être modélisé par une loi de Poisson (loi des événements rares), mais il est difficile de modéliser le bruit dans les images reconstruites, du fait des nombreuses sources de bruit (reconstruction, filtrage. . .) [19, 198].

Le bruit est habituellement caractérisé par l'écart-type des valeurs de la concentration d'activité des voxels d'une région supposée homogène. Cette estimation est théoriquement biaisée, car les voxels voisins sont corrélés. Une estimation correcte serait d'effectuer un grand nombre de réplicats de la même acquisition, puis de calculer le bruit pour chaque voxel en prenant l'écart-type des valeurs de la concentration d'activité du voxel dans les différents réplicats [19]. On peut ainsi tracer des images d'écart-type (ou de variance), pour lesquelles la valeur de chaque voxel est égale à l'écart-type (ou la variance) de la valeur de ce voxel sur les réplicats.

On définit souvent le bruit de manière relative, c'est-à-dire comme l'écart-type divisé par la moyenne (moyenne des concentrations d'activité des voxels dans la région homogène, pour le premier cas, et moyenne des concentration d'activité des voxels dans les différents réplicats, pour le deuxième cas).

Le bruit dans les images est souvent supposé gaussien, de paramètre l'écart-type calculé précédemment. Ce modèle de bruit gaussien est fréquemment utilisé dans des simulations [137, 142, 170, 255, 270, 271], même si d'autres modélisations ont été proposées [32]. Nous supposons dans la suite un bruit gaussien : $C_t(t) = S_t(t) + G(0, \sigma_t)$, avec C_t la concentration d'activité bruitée dans un pixel à la frame t et S_t la concentration d'activité non bruitée.

II.5.2. Modélisation de l'écart-type du bruit

Comme indiqué ci-dessus, la modélisation de l'écart-type du bruit est complexe. On remarque que le bruit est plus important dans les frames courtes que dans les frames longues [271], à cause d'un nombre de coups moindre. Certains ont alors proposé de modéliser la variance due au bruit par une constante multipliée par l'inverse de la durée de la frame t Δ_t : $\sigma_t^2 = A \cdot \frac{1}{\Delta_t}$, avec A une constante (voir §II.2.4.2.a). On remarque également que le bruit est accru dans les dernières frames de l'acquisition, à cause de la décroissance radioactive, qui implique également un nombre de coups moindre. Le bruit dépend aussi du type de reconstruction : sans prendre en compte la PSF, on peut considérer en première approximation que le bruit d'une image reconstruite analytiquement est constant au sein de l'image de l'objet reconstruit, tandis

que la variance due au bruit d'un voxel d'une image reconstruite de manière itérative est proportionnelle au signal dans ce voxel [272]. Ainsi, l'image de variance est uniforme dans l'image de l'objet pour une reconstruction analytique et proportionnelle à l'image reconstruite pour une reconstruction itérative. Le modèle de bruit que nous utilisons pour estimer le bruit dans les TTACs – qui est celui implémenté dans GTM20 – est alors défini par les formules suivantes, pour la variance due au bruit d'un voxel à travers les réplicats :

$$\begin{cases} \sigma_t^2 = \alpha^2 \frac{DC_t}{\Delta_t} & \text{pour la reconstruction analytique,} \\ \sigma_t^2 = \alpha^2 \frac{S_t \cdot DC_t}{\Delta_t} & \text{pour la reconstruction itérative,} \end{cases} \quad (\text{II.25})$$

avec α une constante au sein de l'image (son calcul est expliqué dans [78]) et $DC_t = e^{\lambda t}$ le terme de correction de la décroissance radioactive.

Si on calcule la valeur de la concentration d'activité dans une ROI supposée homogène en prenant la moyenne de la concentration d'activité dans ses N voxels, la variance due au bruit affectant cette moyenne à travers les réplicats est $\frac{\sigma_t^2}{N}$ (moyenne de N gaussiennes supposées indépendantes, de même moyenne S_t et de même écart-type σ_t). On obtient alors dans le cas du modèle de bruit présenté ci-dessus les variances suivantes pour des ROIs comportant N voxels :

$$\begin{cases} \sigma_t^2 = \alpha^2 \frac{DC_t}{N \cdot \Delta_t} & \text{pour la reconstruction analytique,} \\ \sigma_t^2 = \alpha^2 \frac{S_t \cdot DC_t}{N \cdot \Delta_t} & \text{pour la reconstruction itérative,} \end{cases} \quad (\text{II.26})$$

Dans la littérature, peu de papiers valident sur des données réelles la formule de bruit qu'ils utilisent [273, 274]. La plupart donnent une formule de bruit sans tenir compte de la reconstruction, tandis que certains comparent les bruits des différents types de reconstruction [32]. Une formule de bruit, compatible avec celle donnée ci-dessus, est fournie dans [275] pour une reconstruction analytique d'un objet particulier. La formule du bruit pour la reconstruction itérative donnée à l'éq. II.25 est utilisée dans plusieurs articles [255, 276, 277].

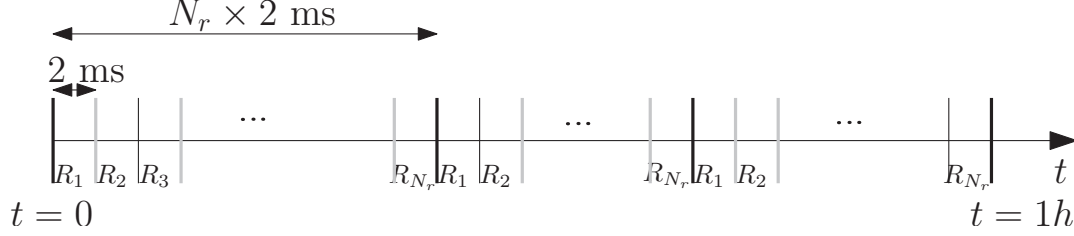
II.5.3. Validation de la formule de bruit

La formule de bruit proposée ci-dessus pour la reconstruction itérative étant largement employée dans la littérature mais très peu justifiée, nous avons décidé d'observer son adéquation avec des données réelles, dans le même esprit que dans [19].

II.5.3.1. Description des données

Pour ce faire, nous avons utilisé un examen cerveau réel d'une heure effectué sur la caméra TEP HRRT, reconstruit de manière itérative (algorithme ML-EM avec $Nb_iter_{max} = 10$, cf §I.1.2.3.b) et non post-filtré (pas de lissage gaussien). L'image a été segmentée en 14 régions, chaque région ayant une concentration d'activité constante durant tout l'examen. Ces régions sont le cervelet, les structures droite

Figure II.4 – Construction des réplcats à partir d'un examen d'une heure. Pour un nombre de réplcats N_r ($N_r=360, 120, 60, 30, 2$ ou 1), on attribue les deux premières millisecondes de l'examen au premier réplcat R_1 , puis les deux suivantes au deuxième R_2 et ainsi de suite jusqu'aux millisecondes $2 \times (N_r - 1)$ à $2 \times N_r$ attribuées au N_r ième réplcat R_{N_r} , puis on recommence : les deux millisecondes suivantes sont attribuées au premier réplcat, etc.



et gauche de la matière blanche, de la matière grise, du thalamus, du caudé, du putamen et du striatum ventral, et le reste de l'image (qui n'a pas été utilisé dans la suite). L'image n'a pas été corrigée de la décroissance ni de l'effet de volume partiel.

Cet examen a été découpé de plusieurs manières : en 360 examens de 10 s chacun, puis en 120 examens de 30 s chacun, puis en 60 examens de 60 s chacun, puis en 30 examens de 120 s chacun, puis en 2 examens de 1800 s chacun et enfin en 1 examen d'1 h, chaque examen comportant une seule frame (examen statique). Pour ce faire, un pseudo gating de 2 ms a été effectué, c'est à dire que l'examen d'1h a été découpé en tranche de 2 ms, puis ces tranches ont été réparties entre les réplcats [37] (voir fig. II.4). Ce pas de 2 ms a été choisi pour s'affranchir des variations de signal dues à la cinétique du traceur et à la décroissance radioactive.

Ainsi, si l'examen d'1h a été divisé en N_r examens de durée $\Delta_t = 3600/N_r$ s, les deux premières millisecondes sont attribuées à l'examen 1, puis les deux suivantes à l'examen 2, et ainsi de suite jusqu'à l'examen N_r , puis les deux millisecondes suivantes sont attribuées à l'examen 1, les deux suivantes à l'examen 2, etc. (voir fig. II.4). Cela se traduit par la formule suivante : une coïncidence détectée à l'instant t est attribuée au réplcat R_i ($i \in \llbracket 1; N_r \rrbracket$) avec i tel que :

$$i = 1 + \left\lfloor \frac{t}{pas} \right\rfloor \bmod N_r. \quad (\text{II.27})$$

Les images des N_r réplcats sont ensuite multipliées par N_r , pour simuler des examens de même intensité que l'examen initial d'1 h.

II.5.3.2. Grandeurs comparées

Ces réplcats sont utilisés pour comparer différentes grandeurs.

II.5.3.2.a. Bruit défini de manière "correcte"

IM-SIME prenant en entrée des TTACs, le bruit qui nous intéresse est celui affectant les TTACs. Les TTACs sont obtenues en prenant la moyenne de la valeur des

voxels dans une région supposée homogène. La grandeur qui nous intéresse est alors, pour une ROI et pour une frame t de durée Δ_t donnée, la variance sur les réplicats de la concentration d'activité moyenne dans la ROI (la définition "correcte" du bruit), qu'on note $V_1(ROI, t)$:

$$V_1(ROI, t) = \text{variance}_{r_t}(TTAC(t, r_t)) = \text{variance}_{r_t}(\text{moyenne}_{vox}(C_{vox,t,r_t})) \quad (\text{II.28})$$

avec t la frame, r_t les réplicats de durée Δ_t , vox les voxels et C_{vox,t,r_t} la concentration d'activité bruitée du voxel vox de la frame t du réplicat r_t .

II.5.3.2.b. Bruit calculé par la formule proposée

D'après la formule de bruit que nous nous proposons d'utiliser, la variance due au bruit d'une TTAC corrigée de la décroissance est modélisée par $\alpha^2 \frac{S_t \cdot DC_t}{N_{ROI} \cdot \Delta_t}$ avec S_t l'activité vraie (uniforme) dans la TTAC, corrigée de la décroissance (eq. II.26) . L'examen que nous étudions n'est pas corrigé de la décroissance. L'expression équivalente pour la variance due au bruit d'une TTAC non corrigée de la décroissance est $\alpha^2 \frac{S_{NC,t}}{N_{ROI} \cdot \Delta_t}$ avec $S_{NC,t}$ l'activité vraie non corrigée de la décroissance [277]. $S_{NC,t}$ est estimée par la moyenne de la concentration d'activité dans la ROI. On s'intéresse donc à la grandeur suivante :

$$V_2(ROI, t) = \alpha^2 \frac{\text{moyenne}_{vox}(C_{vox,t})}{N_{ROI} \cdot \Delta_t}, \quad (\text{II.29})$$

avec N_{ROI} le nombre de voxels dans la ROI. α^2 étant censé être le même pour toutes les ROIs et toutes les frames, on s'intéresse à :

$$V'_2(ROI, t) = \frac{\text{moyenne}_{vox}(C_{vox,t})}{N_{ROI} \cdot \Delta_t}. \quad (\text{II.30})$$

Cette méthode n'utilise pas les réplicats ; on pourrait calculer $V'_2(ROI, t)$ sur un seul examen pour chaque durée Δt étudiée. Pour avoir une estimation moins bruitée, on étudie la moyenne de $V'_2(ROI, t)$ sur les réplicats de même durée que la frame t :

$$V''_2(ROI, t) = \text{moyenne}_{r_t} \left(\frac{\text{moyenne}_{vox}(C_{vox,t,r_t})}{N_{ROI} \cdot \Delta_t} \right). \quad (\text{II.31})$$

II.5.3.2.c. Bruit défini de manière usuelle

Nous cherchons de plus à vérifier que la méthode de calcul du bruit employée usuellement donne des résultats proches de la définition "correcte" du bruit et de la formule proposée. Comme indiqué au paragraphe ci-dessus, la méthode usuelle utilise, au lieu de l'écart-type de la valeur des voxels sur des réplicats, l'écart-type des valeurs des voxels d'une ROI. Le bruit affectant les voxels dans une ROI dans une frame est alors estimé par $\text{écart-type}_{vox}(C_{vox,t})$, et celui affectant la TTAC (moyenne des voxels) : $\frac{\text{écart-type}_{vox}(C_{vox,t})}{\sqrt{N_{ROI}}}$, sous l'hypothèse que les valeurs des voxels sont des

variables gaussiennes indépendantes. Nous nous intéressons donc à la grandeur :

$$V_3(ROI, t) = \left(\frac{\text{écart} - \text{type}_{vox}(C_{vox,t})}{\sqrt{N_{ROI}}} \right)^2 = \frac{\text{variance}_{vox}(C_{vox,t})}{N_{ROI}}. \quad (\text{II.32})$$

De même que ci-dessus, cette méthode n'utilise pas les réplicats ; on pourrait calculer $V_3(ROI, t)$ sur un seul examen pour chaque durée Δt étudiée. Pour avoir une estimation moins bruitée, on étudie la moyenne de $V_3(ROI, t)$ sur les réplicats de même durée que la frame t :

$$V'_3(ROI, t) = \text{moyenne}_{r_t} \left(\frac{\text{variance}_{vox}(C_{vox,t,r_t})}{N_{ROI}} \right). \quad (\text{II.33})$$

II.5.3.3. Résultats

Nous avons comparé V_1 , V_2'' et V'_3 pour les différentes ROIs et les différentes durées d'examen Δ_t .

II.5.3.3.a. Comparaison entre la formule proposée et la définition "correcte"

On peut tracer $V_2'' = f(V_1)$ pour chaque Δ_t disponible (10, 30, 60, 120, 1800 secondes – comme V_1 comporte le calcul d'une variance, on ne peut pas utiliser la durée $\Delta_t = 3600$ s, puisqu'il n'y a qu'un seul examen pour cette durée). On obtient un nuage de points (un point par ROI), tracés sur la figure II.5. On voit sur ces graphiques qu'on obtient des courbes grossièrement linéaires – bien linéaires pour Δ_t petit, puis plus la durée Δ_t augmente, plus la courbe est bruitée, ce qui est normal car il y a d'autant moins de statistique (moins de réplicats). Les points les plus proches de l'origine correspondent aux plus grosses structures, celles qui sont les moins bruitées : matière blanche, matière grise, cervelet. Les deux derniers points des courbes sont ceux correspondant aux structures droite et gauche du striatum ventral, petit noyau gris très bruité et affecté par le volume partiel. Il faut donc de nombreux réplicats pour estimer assez précisément les caractéristiques de cette structure. On observe que pour le plus grand nombre de réplicats ($\Delta_t = 10$ s), ces points sont bien alignés avec les autres.

On peut effectuer pour chacune de ces courbes une régression linéaire afin de déterminer le coefficient directeur des droites ajustées. Le graphique des coefficients directeurs en fonction de Δ_t est montré sur la même figure. Nous n'avons pas tenu compte du point pour $\Delta_t = 1800$ s, car le manque de statistique ($N_r = 2$) rend le résultat peu fiable. On observe que pour les points conservés le coefficient directeur ne dépend pas de Δ_t . Le dernier graphique de la figure montre les graphiques $V_2'' = f(V_1)$ superposés pour tous les Δ_t , on y voit aussi que les coefficients directeurs sont très proches.

On peut ainsi bien approcher V_1 (la définition correcte du bruit) par la formule proposée V_2 , avec un coefficient α^2 indépendant de la ROI (taille, valeur de la cinétique)

et de la durée de la frame.

II.5.3.3.b. Comparaison entre la définition "correcte" et la définition "usuelle"

On peut de même tracer $V'_3 = f(V_1)$ pour chaque Δ_t . On obtient le même genre de courbes que pour $V''_2 = f(V_1)$, mais avec un coefficient directeur qui semble dépendre de Δ_t (voir fig. II.6). Il faudrait cependant plus de réplicats pour des Δ_t grands pour pouvoir conclure sur cette tendance, ce qui n'est pas possible dans notre cas étant donnée la méthode de construction des réplicats. Cette tendance semble cependant logique, si on se rappelle que V_1 correspond à la définition correcte du bruit, tandis que V'_3 correspond à la variance des voxels à l'intérieur d'une région : V'_3 inclut donc la variance due au bruit mais aussi celle due au volume partiel. On peut écrire très schématiquement $V'_3 = a \cdot V_1$, a étant le coefficient directeur qu'on étudie, sous la forme $(B + EVP) = a \cdot B$ avec B le bruit. Ainsi $a = \frac{B+EVP}{B} = 1 + \frac{EVP}{B}$. Lorsque Δ_t augmente, le bruit dans les frames diminue, tandis que l'EVP reste constant. Ainsi, lorsque Δ_t augmente, le coefficient directeur a augmente. C'est bien ce qu'on observe sur le graphique. Avec l'hypothèse que le bruit est inversement proportionnel à la durée de la frame ($B = \frac{b}{\Delta_t}$), $a = 1 + \frac{EVP}{b} \cdot \Delta_t$: le coefficient directeur est une fonction affine de Δ_t , ce qui est compatible avec le graphique.

II.5.3.3.c. Comparaison entre la formule proposée et la définition "usuelle"

On peut également tracer $V''_2 = f(V'_3)$ (voir fig. II.7). On obtient une bonne proportionnalité entre les deux grandeurs. Cependant, le coefficient de proportionnalité dépend de Δ_t . En supposant que V''_2 correspond uniquement au bruit tandis V'_3 contient le bruit ainsi que l'EVP, on peut par un raisonnement schématique semblable à celui du §II.5.3.3.b retrouver la forme hyperbolique de la courbe du coefficient directeur en fonction de Δ_t .

La formule usuelle et la formule proposée n'ayant pas intrinsèquement besoin de réplicats, contrairement à la figure "correcte", on peut tracer les nuages de points correspondant aux différents réplicats au lieu d'en prendre la moyenne, c'est-à-dire tracer $V'_2 = f(V_3)$. On obtient alors un point par jeu (ROI, réplikat, Δ_t). Sur la fig. II.8 est tracé à en haut à gauche l'ensemble des points (ROI, réplikat, Δ_t) et en haut à droite les points (ROI, réplikat) pour $\Delta_t = 30$ s. On observe trois groupes de régions : à l'origine, les points superposés de la matière blanche, la matière grise et cervelet, en haut à droite un gros nuage de point correspondant au striatum ventral et au milieu un petit nuage correspondant aux autres noyaux gris. Au bas de la figure est tracé le graphique correspondant à toutes les durées en omettant le striatum ventral, structure aux résultats peu fiables.

La dépendance en Δ_t du coefficient directeur n'est pas due à des points aberrants causés par le striatum ventral, car on retrouve la même chose en traçant $V'_2 = f(V_3)$ par exemple pour le cervelet, une grosse région (voir fig. II.9). La dépendance du co-

Figure II.5 – Comparaison entre la formule de bruit proposée et la définition "correcte" : $V_2'' = f(V_1)$ pour les différents Δ_t , puis pour tous les Δ_t réunis (en bas). Chaque point correspond à une ROI. Le graphique des coefficients directeurs en fonction de Δ_t est également montré.

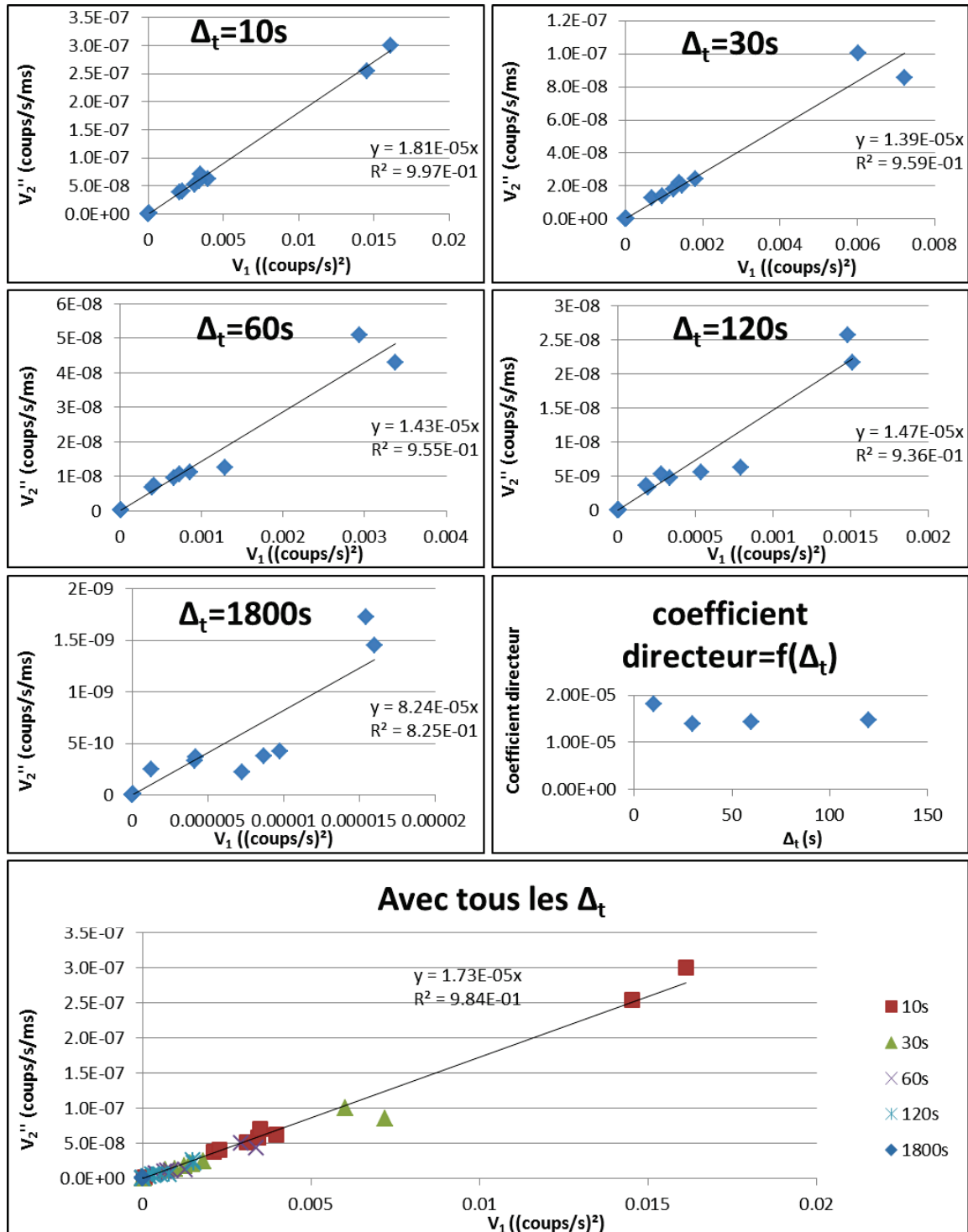


Figure II.6 – Comparaison entre la définition "correcte" et la définition "usuelle" du bruit : $V_3' = f(V_1)$ pour les différents Δ_t , puis pour tous les Δ_t réunis (en bas). Chaque point correspond à une ROI. Le graphique des coefficients directeurs en fonction de Δ_t est également montré.

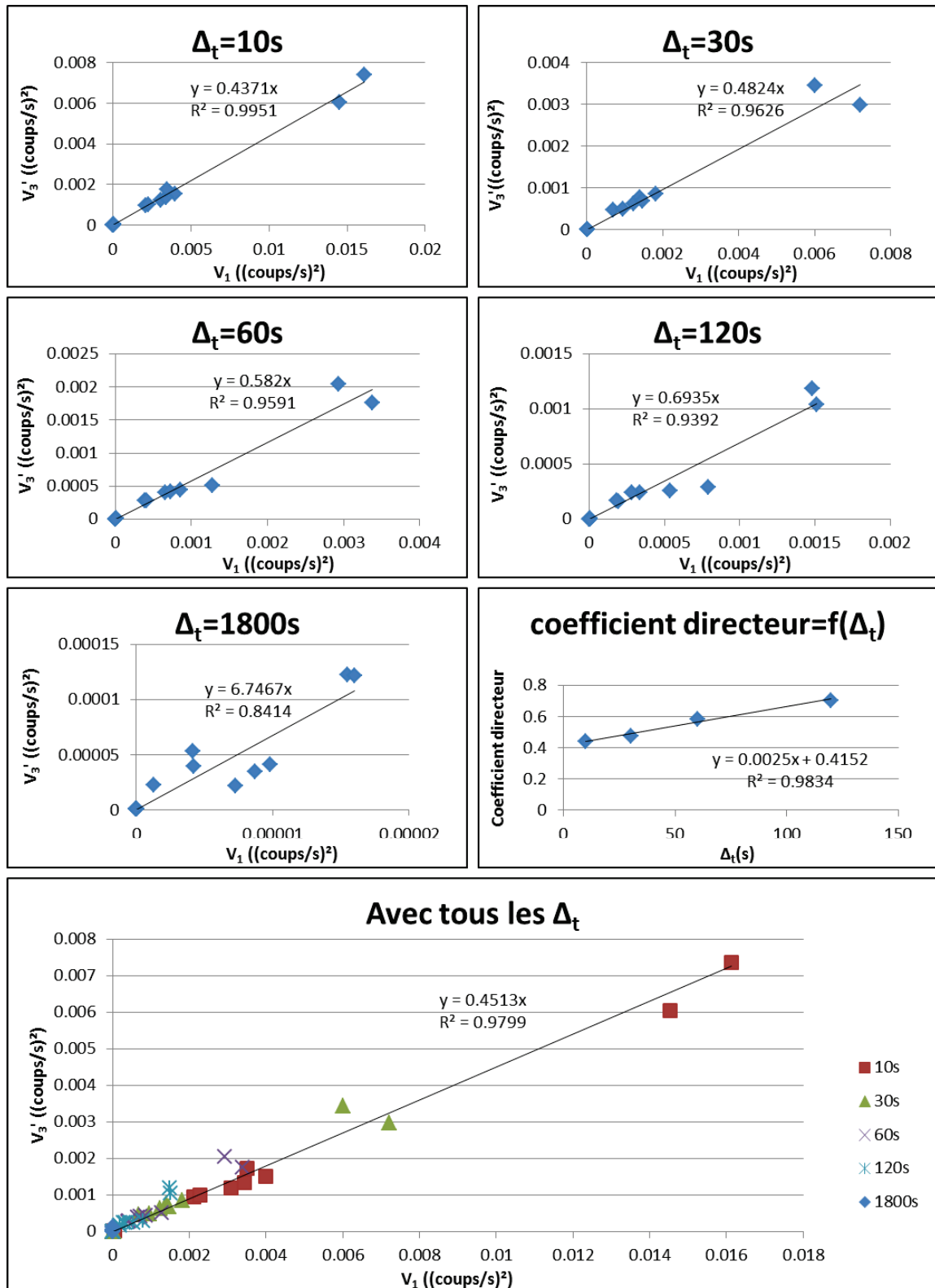


Figure II.7 – Comparaison entre la formule de bruit proposée et la définition "usuelle" : $V_2'' = f(V_3')$ pour les différents Δ_t (chaque point correspond à une ROI) et graphique des coefficients directeurs en fonction de Δ_t

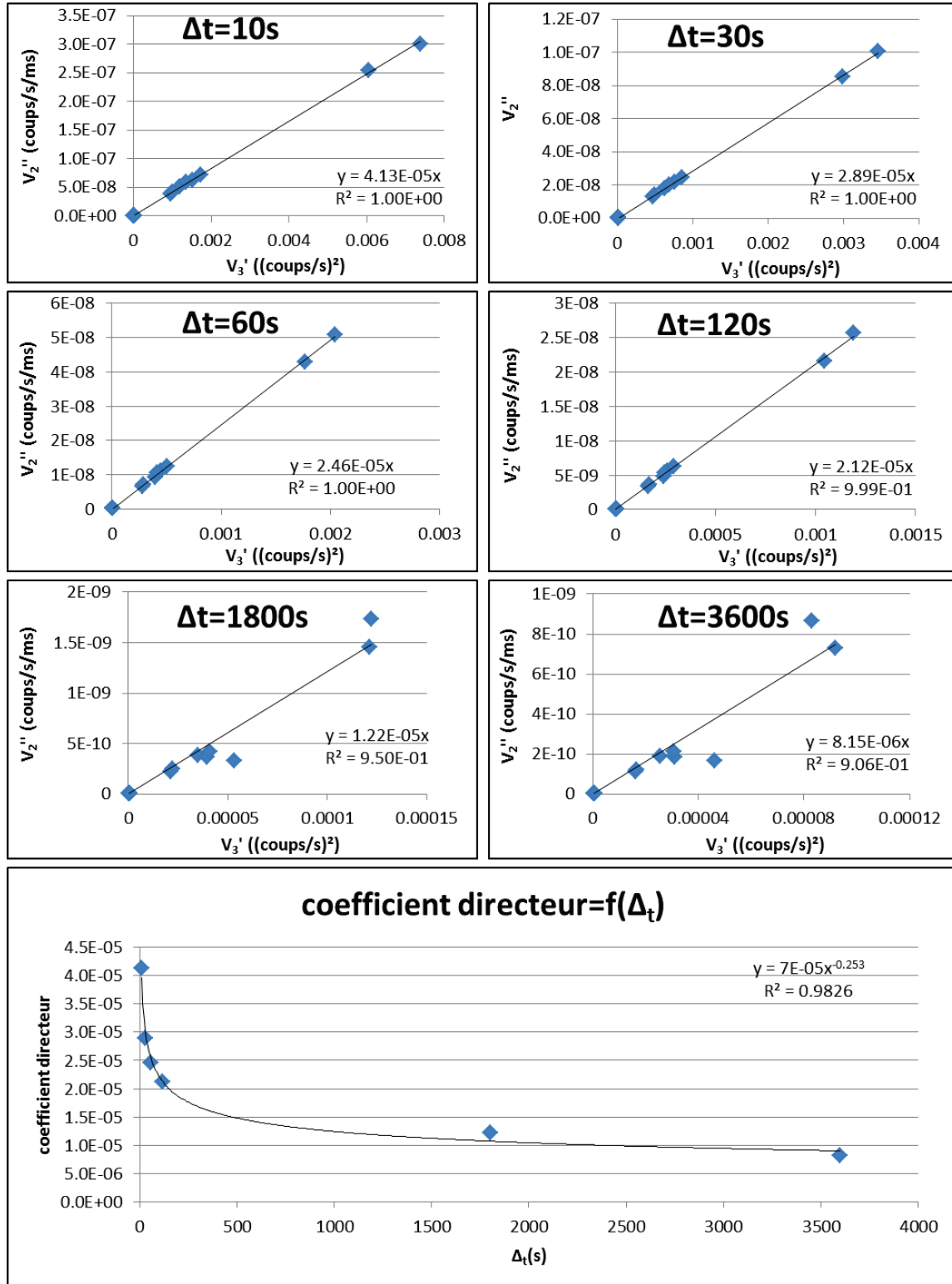


Figure II.8 – Comparaison entre la formule de bruit proposée et la définition "usuelle" : $V_2' = f(V_3)$ pour les différents jeux (ROI, réplicat, Δ_t). Chaque point correspond à un jeu. En haut à gauche, graphique avec tous les jeux. Le plus gros nuage de points, en rouge, correspond exclusivement aux points du striatum ventral pour $\Delta_t = 10$ s. Le nuage vert correspond aux points du striatum ventral pour $\Delta_t > 10$ s. Le nuage bleu correspond aux points des autres structures. Ce nuage bleu est agrandi sur le graphique du bas. Sur le graphique en haut à droite, les jeux (ROI, réplicat) pour $\Delta_t = 30$ s. On observe trois nuages de points, correspondant à trois groupes de ROIs : à l'origine, les grosses ROIs (matières blanche et grise, cervelet), en haut à droite du graphique le striatum ventral, au milieu les autres noyaux gris.

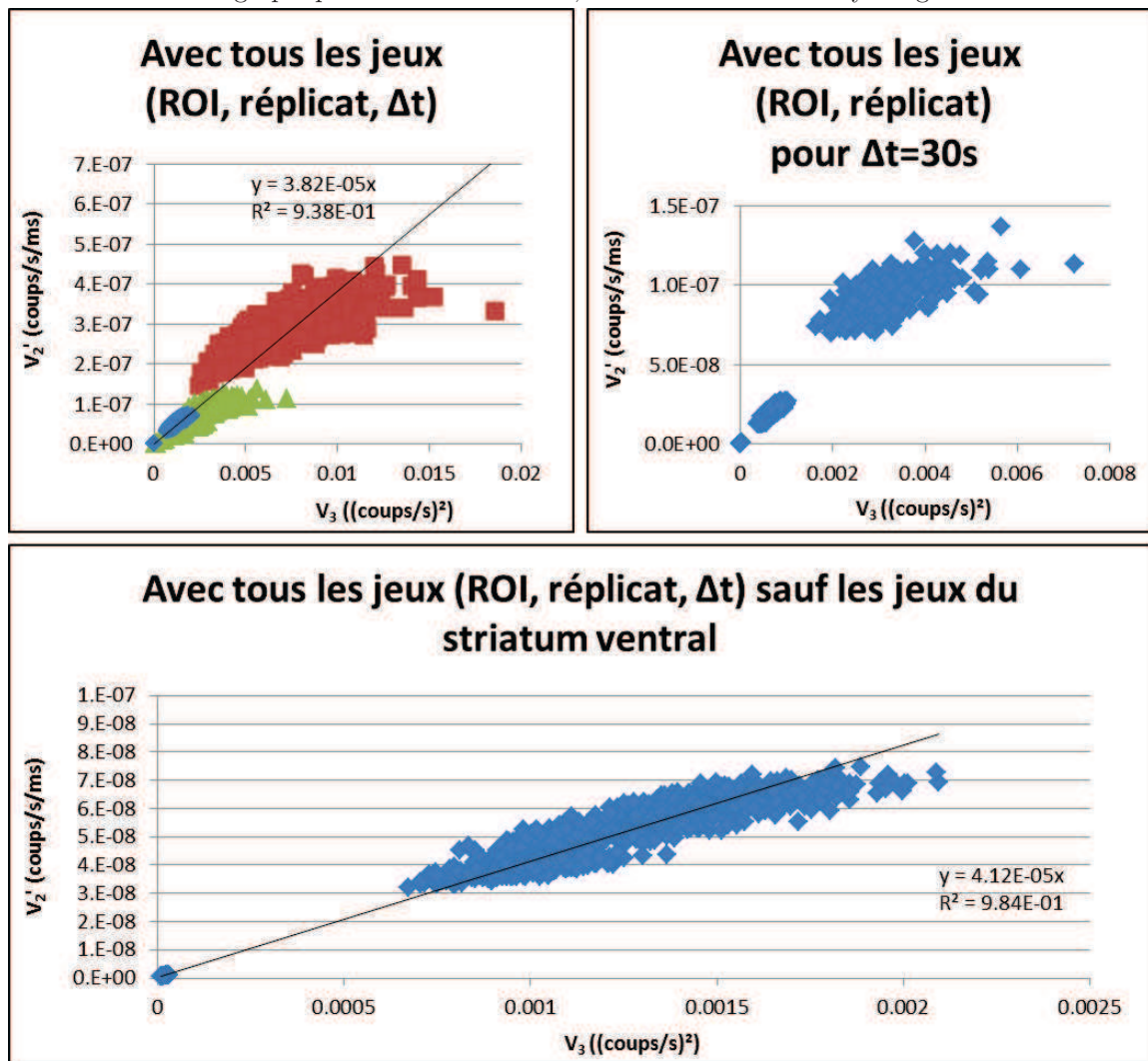
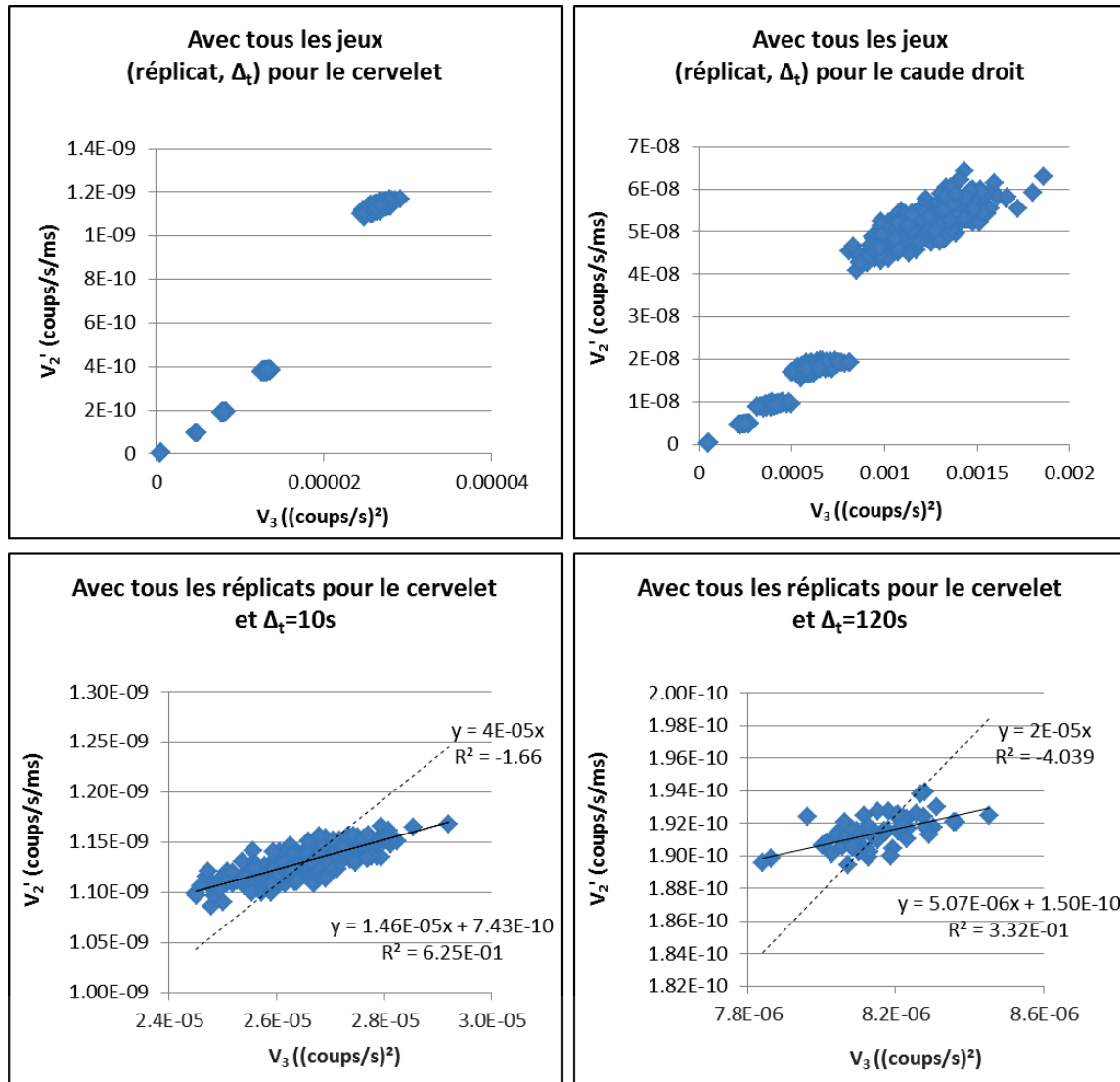


Figure II.9 – Comparaison entre la formule de bruit proposée et la définition "usuelle" : $V_2' = f(V_3)$ pour deux régions. En haut à gauche, les différents jeux (réplicat, Δ_t) pour le cervelet. En haut à droite, la même chose pour le caudé droit. Chaque point correspond à un jeu, chaque nuage de point correspond à une valeur de Δ_t (plus Δ_t est faible, plus les variances sont grandes). On voit pour les deux régions que si l'on faisait une régression linéaire sur chaque nuage de point (chaque valeur de Δ_t), on n'obtiendrait pas le même coefficient directeur pour les différentes valeurs de Δ_t . C'est ce qui est fait en dessous : en bas de la figure se trouvent deux zooms sur deux parties du graphique concernant le cervelet, à gauche pour les réplicats avec $\Delta_t = 10$ s et à droite avec $\Delta_t = 120$ s. Les droites de régression linéaires (en pointillés) et affines (en trait plein) sont tracées, et leurs coefficients directeurs affichés (en haut pour la fonction linéaire et en bas pour la fonction affine). Deux constats : 1) la fonction linéaire convient beaucoup moins bien que la fonction affine ; 2) on n'obtient effectivement pas les mêmes coefficients directeurs pour les deux durées.



efficient de proportionnalité entre V'_2 et V_3 à la ROI n'est pas évidente. Pour l'étudier, on peut tracer pour chaque Δ_t et chaque ROI un graphique des points des différents réplicats, puis y ajuster une courbe de tendance, et voir si le coefficient directeur de cette courbe de tendance varie selon les ROIs, pour un Δ_t fixé. Lorsque l'on fait cela, on obtient pour chaque graphique un coefficient de corrélation faible pour la droite ajustée (voir fig. II.9 pour le cervelet). Contrairement aux graphiques précédents, une fonction linéaire s'ajuste bien moins bien (coefficient de corrélation bien plus faible) qu'une fonction linéaire – mais le coefficient de corrélation est quand même faible. Si on conserve quand même les coefficients directeurs des fonctions linéaires, pour $\Delta_t = 10$ s, le coefficient directeur semble être une fonction affine croissante de la taille de la région (voir fig. II.10).

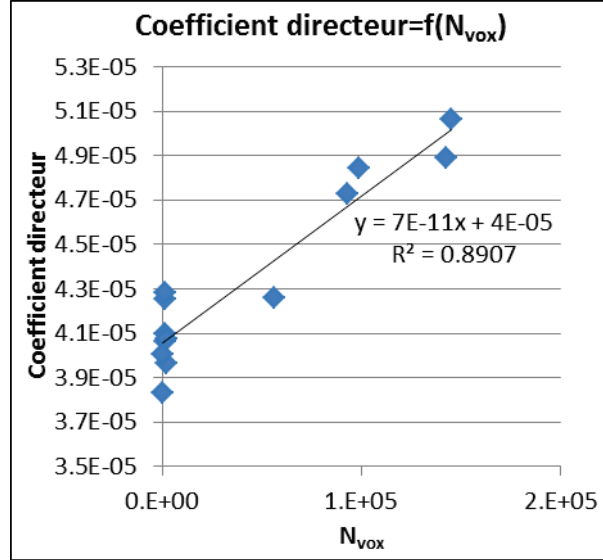
Si on écrit $V'_2(ROI, \Delta_t = 10 \text{ s}) = c \cdot V_3(ROI, \Delta_t = 10 \text{ s})$, cela correspond d'après les définitions de V'_2 et V_3 à $\frac{\text{moyenne}_{vox}(C_{vox, \Delta_t=10 \text{ s}})}{N_{ROI} \cdot \Delta_t} = c \frac{\text{variance}_{vox}(C_{vox, \Delta_t=10 \text{ s}})}{N_{ROI}}$ avec $\Delta_t = 10$ s, d'où $c = \frac{1}{\Delta_t} \frac{\text{moyenne}_{vox}(C_{vox, \Delta_t=10 \text{ s}})}{\text{variance}_{vox}(C_{vox, \Delta_t=10 \text{ s}})}$, toujours avec $\Delta_t = 10$ s. Il n'est pas aisé d'expliquer le comportement de ce terme quand N_{ROI} augmente. Cela dépend de la forme de la région. En effet, la variance va diminuer si la région ressemble à une boule, comme le cervelet, mais si la région ressemble à un fil ou à une feuille, comme la matière grise, on ne peut pas conclure. Si la région ressemble à une boule, la moyenne va se rapprocher de l'activité "vraie" dans la région lorsque la taille de la région N_{ROI} augmente, car elle sera moins affectée par l'EVP : s'il s'agit d'une région plus froide que ses voisines, la moyenne va diminuer ; s'il s'agit d'une région plus chaude, elle va augmenter. Ceci peut expliquer la dispersion des points autour de la droite de régression sur le graphique.

II.5.3.3.d. Conclusion

Cette étude montre que V_2 est plus en adéquation avec V_1 que V_3 et donc que pour approcher la définition "correcte" du bruit (non applicable en pratique car on ne dispose pas de réplicats), il vaut mieux utiliser la formule proposée que la définition "usuelle" du bruit. C'est donc ce que nous ferons dans la suite.

En effet, si la formule de bruit proposée est en adéquation avec la formule correcte, la relation entre la formule usuelle d'une part et la formule correcte ou la formule proposée d'autre part semble dépendre de la durée de la frame. Cela peut s'expliquer au moins en partie par la présence de volume partiel dans les mesures. On observe que certaines courbes de tendance ajustées reliant la formule proposée et la formule usuelle ne sont pas linéaires mais affines : forcer la droite de régression à passer par l'origine engendre une régression nettement moins bonne, sans doute à cause de la non-correction de l'effet de volume partiel. De plus, si pour les graphiques contenant un point par ROI (c'est-à-dire pour lesquels chaque point est le résultat d'une moyenne sur les réplicats) les droites de régression passent bien par les points dans le cas d'un grand nombre de réplicats (premiers graphiques des fig. II.5, II.6, II.7), on voit que ce n'est plus le cas pour les graphiques où un point correspond à un réplicat, comme sur les fig. II.8 et II.9 (graphiques reliant V'_2 et V_3) : la dispersion autour

Figure II.10 – Pour chaque ROI, les graphiques $V'_2 = f(V_3)$ ont été tracés pour $\Delta_t = 10$ s, comme en bas à gauche de la figure II.9 pour le cervelet. Sur ces graphiques (non montrés), un point correspond à un réplicat. Pour chacun de ces graphiques (un par ROI), une interpolation linéaire a été effectuée, fournissant un coefficient directeur. Le graphique présenté ici représente ces coefficients directeurs en fonction du nombre de voxels des ROIs. Un point correspond à une ROI.



de la droite est grande (peut-être à cause du volume partiel dans V_3). On observe également une dispersion autour de la droite pour les graphiques contenant un point par ROI lorsque le nombre de réplicats est faible, comme pour les graphiques avec Δ_t grand de la fig. II.5 (reliant la formule correcte et la formule proposée). Or, en pratique, on applique la formule proposée sur une seule image (un seul réplicat) : l'image d'entrée de IM-SIME. Selon si le point considéré fait partie des points se trouvant bien sur la droite ou en étant assez éloignés, on aura une estimation du bruit plus ou moins fiable.

Toutes ces remarques amènent à considérer la formule proposée comme pertinente mais assez peu précise.

Il est important de rappeler que l'estimation du bruit est utilisée dans IM-SIME pour le tri des jeux selon le niveau de bruit et pour le calcul des poids de la fonction de coût. Dans les deux cas, plus que la valeur exacte du bruit, c'est surtout l'ordre de grandeur du rapport entre les bruits des différentes TTACs qui importe. La valeur exacte du facteur de proportionnalité α est donc peu importante. On a vu de plus par exemple en fig. II.8 que les nuages de points correspondant aux différents types de régions (régions très peu bruitées, striatum ventral très bruité, autres régions au milieu) sont assez bien séparés. Les approximations sur le calcul du bruit ne sont donc pas trop pénalisantes pour IM-SIME.

CHAPITRE III

VALIDATION DE LA MÉTHODE IM-SIME

Valider une méthode d'estimation consiste à comparer ses résultats à la "vérité terrain". Pour des données réelles, cette "vérité terrain" n'est pas accessible : on compare alors la méthode d'estimation à la méthode "gold standard", pour déterminer son degré de concordance avec elle sur certains domaines de paramètres précisés.

Dans le cadre de la TEP, la méthode de référence utilisée pour l'estimation de la fonction d'entrée est la mesure de la concentration d'activité dans le plasma de prélèvements artériels. Nous avons vu en §I.3.2 qu'elle est loin d'être parfaite. Elle est en particulier entachée de bruit.

Pour une validation précise d'une méthode, le recours à des données simulées s'impose alors. En effet, pour des données simulées, la "vérité terrain" est connue, puisque c'est ce qu'on fournit en entrée de l'algorithme de simulation. On pourrait aussi utiliser des acquisitions sur des fantômes physiques (objets de plastique contenant des solutions de concentrations d'activité connues), mais la simulation permet de produire des images ressemblant bien plus à des images cliniques, avec des TACs ressemblant à des TACs caractéristiques de processus physiologiques réels (l'activité dans un fantôme physique reste au contraire constante, à la décroissance près) – ce qui est crucial pour la validation d'une méthode fondée sur l'utilisation de TACs liées à des processus physiologiques – et d'étudier séparément l'impact des différentes étapes de l'acquisition sur la méthode étudiée [19].

Nous avons donc choisi de valider la méthode IM-SIME sur des données simulées, avant de l'appliquer à des données réelles. Un grand soin a été appliqué à la simulation de données. Nous avons commencé par des simulations simples, puis avons complexifié progressivement les données simulées jusqu'à arriver à une simulation très réaliste. Cette gradation permet d'étudier l'impact de différents facteurs tels que la correction d'atténuation ou la forme de la fonction d'entrée sur les résultats de la méthode d'estimation.

Au sujet du type d'examens simulés, nous avons choisi de nous concentrer sur des examens cerveau homme au ^{18}F -FDG pour cette preuve de concept de la méthode. En effet, il s'agit d'un traceur bien connu, pour lequel on possède des données réelles d'acquisitions TEP et surtout de prélèvements artériels, qui ne nécessitent pas de corrections des métabolites – étape pouvant introduire des erreurs notables sur la

concentration d'activité du traceur non métabolisé dans le prélèvement, ce qui peut entraîner des erreurs dans l'estimation des paramètres [128] -, ainsi que des estimations des paramètres d'organes. Comme le cerveau est relativement petit, on peut considérer qu'il n'y a pas de délai ou de dispersion entre les fonctions d'entrée dans les différents points du cerveau ; de plus comme le cerveau est irrigué par un couple d'artères (les carotides) symétriques par rapport au plan sagittal (voir fig. A.3 pour une définition de ce plan), on peut considérer que la fonction d'entrée a la même forme globale dans tout le cerveau. On peut donc considérer que la fonction d'entrée est spatialement constante dans le cerveau. De plus les TTACs des différentes structures du cerveau pour une acquisition ^{18}F -FDG sont relativement proches les unes des autres, par rapport aux examens ^{18}F -FDG corps entier ou avec d'autres traceurs, ce qui est un handicap pour SIME et IM-SIME. Cependant, l'absence de métabolites (à part le second compartiment tissulaire) réduit le nombre de paramètres à estimer par rapport à un traceur avec métabolites, pour lequel il faudrait estimer des paramètres liés aux métabolites. Ainsi, nous nous plaçons sur un terrain bien connu, donc adapté à une validation, qui est un compromis entre une estimation "facile" (TTACs très différentes) et une estimation "difficile" (métabolites). Si la méthode est capable de déterminer la fonction d'entrée pour le ^{18}F -FDG, il y a de bonnes chances pour qu'elle y parvienne également avec des traceurs pour lesquels les TTACs sont plus différentes, éventuellement avec des métabolites (comme montré pour SIME dans [128]).

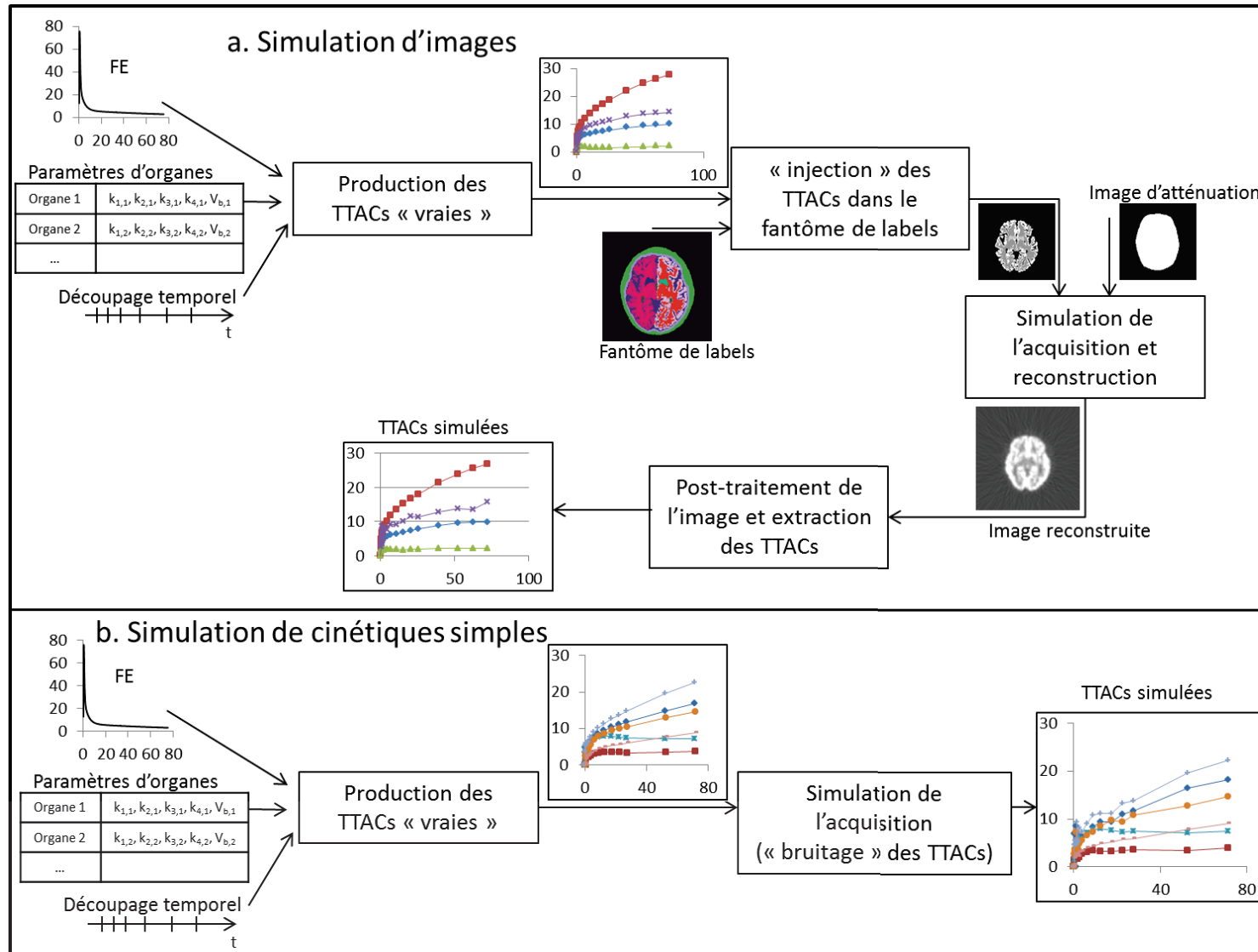
III.1. Données utilisées pour la validation

III.1.1. Simulation de données

III.1.1.1. Méthodologie

Les données à simuler pour tester la méthode sont ses données d'entrée. Dans le cas de la méthode IM-SIME, il s'agit des TTACs. Pour simuler celles-ci, on passe par différentes étapes (voir fig. III.1a).

Figure III.1 – Les étapes de la simulation de données (a). Pour chaque image, seule une coupe 2D d'une frame est représentée. En (b), cas particulier où la simulation de l'acquisition se résume au "bruitage" des TTACs.



III.1.1.1.a. Production des TTACs "vraies"

Tout d'abord, la production des TTACs "vraies" nécessite :

1. le choix d'une fonction d'entrée ;
2. le choix d'un découpage temporel ;
3. le choix d'organes à étudier et le choix des paramètres pharmacocinétiques de ces organes.

Ce sont les courbes de concentration d'activité dans ces organes en fonction du temps qui constituent les TTACs vraies. L'échantillonnage temporel de ces TTACs est défini par le découpage temporel choisi. Le calcul des TTACs est effectué par l'éq. I.31, en utilisant la fonction d'entrée et les paramètres pharmacocinétiques choisis.

III.1.1.1.b. Simulation de l'acquisition

On peut ensuite simuler l'acquisition de l'image. Il faut pour cela :

1. une image anatomique contenant les contours des organes à étudier, qu'on appelle un "fantôme de labels" : c'est une image, une image cerveau en 3D dans notre cas, où la valeur de chaque voxel est un nombre entier correspondant à un numéro d'organe – par exemple, tous les voxels appartenant au cervelet portent le numéro 6, tous les voxels appartenant à la matière blanche gauche portent le numéro 3 et tous les voxels se trouvant à l'extérieur du cerveau portent le numéro 0 ;
2. une image d'atténuation (le fantôme avec les valeurs d'atténuation des organes au lieu des numéros des labels) ;
3. une modélisation de l'acquisition.

On "injecte" les TTACs vraies créées à l'étape précédente dans le fantôme de labels, c'est-à-dire que pour chaque voxel du fantôme, on remplace le numéro de l'organe par la valeur de la TTAC correspondant à l'organe. On obtient une image 4D (une image 3D par frame). C'est l'image "vraie", la vérité terrain. On peut alors simuler une acquisition TEP consistant à placer cette image cerveau 4D dans une caméra TEP, l'atténuation des photons lors de cette acquisition étant calculée grâce à l'image d'atténuation. On obtient un sinogramme, qu'on peut reconstruire de la même manière qu'un sinogramme d'une acquisition réelle.

III.1.1.1.c. Extraction des TTACs simulées

De même que pour des données réelles, on extrait alors les TTACs de cette image simulée, en segmentant l'image simulée puis en corrigeant les TTACs de l'EVP.

Nous allons détailler ci-dessous ces étapes pour les simulations que nous avons effectuées. Trois méthodes de simulation de TTACs ont été employées, de plus en

plus réalistes – donc de plus en plus complexes : la simulation de cinétiques simples (bruitage de TTACs), décrite en III.1.1.2, n'utilisant pas toutes les étapes décrites ci-dessus, puis deux méthodes fournissant des images simulées (§III.1.1.3), d'où sont ensuite extraites les TTACs : une utilisant un simulateur analytique, l'autre utilisant un simulateur Monte Carlo.

III.1.1.2. Simulation de cinétiques simples

La première méthode de simulation consiste en la simulation de TTACs bruitées, sur le même schéma que dans le premier article sur SIME [115]. Elle vise à être simple et rapide, afin de produire rapidement de nombreuses données d'entrée pour des tests. Les données simulées de cette manière ont servi aux tests visant à la mise au point et à l'amélioration de la méthode IM-SIME (voir §II.3.3.1 et §II.4).

III.1.1.2.a. Production des TTACs "vraies"

Deux fonctions d'entrée analytiques, telles que le modèle défini à l'éq. I.31, ont été utilisées : une proche de celle proposée par Feng et al. [115] et une proche d'une fonction d'entrée réelle (première fonction d'entrée décrite au §III.1.1.3.a). Le découpage temporel utilisé est proche de celui de données réelles (premier découpage temporel décrit au §III.1.1.3.a). 16 jeux de 16 TTACs (structures droite et gauche de huit organes) ont été simulés en tirant les microparamètres au hasard dans des intervalles spécifiques du traceur et de la région.

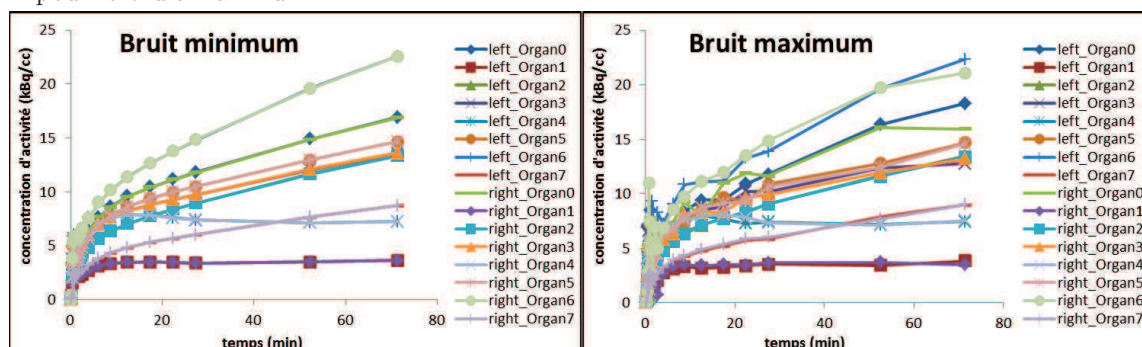
III.1.1.2.b. Simulation de l'acquisition et production des TTACs simulées

Cette première modélisation de l'acquisition a consisté à bruite des TTACs vraies selon le modèle de bruit pour une reconstruction itérative décrit à l'éq. II.25. Six niveaux de bruit, variant de 0 à 16%, ont été simulés pour chaque jeu de TTACs. En tout, $16 \times 6 = 96$ jeux de TTACs bruitées ont donc été simulés (voir en fig. III.2 des exemples de jeux de TTACs produits). Elle n'a pas utilisé de fantôme de labels et n'a pas produit d'image simulée ; les TTACs utilisées en entrée de IM-SIME sont directement les TTACs bruitées. Le calcul des TTACs, comme indiqué au §III.1.1.1.a, ainsi que le bruitage, ont été effectués via un programme en C++ que nous avons écrit dans ce but.

III.1.1.2.c. Apport et limites

Cette méthode de simulation permet de produire rapidement de nombreux jeux de TTACs permettant d'effectuer des tests sur la méthode, par exemple sur son comportement quand le niveau de bruit augmente. Néanmoins, une modélisation plus réaliste du bruit et de l'acquisition, ainsi que de la chaîne de traitement est nécessaire. L'étape suivante est donc de simuler l'acquisition d'images TEP.

Figure III.2 – Exemple d'un jeu de TTACs simulées, à gauche avec le plus bas niveau de bruit et à droite avec le plus haut niveau de bruit utilisés pour les simulations. Huit organes sont simulés avec pour chacun une structure droite et une structure gauche, de même cinétique avant application du bruit (seul le bruit change entre les deux structures d'un même organe). Par exemple pour l'organe 6, la cinétique la plus grande du graphique (courbes vert eau avec des ronds pour la structure droite et bleu roi avec des croix pour la structure gauche), les courbes des structures droite et gauche sont superposées pour le bruit minimum mais bien distinctes pour le bruit maximum.



III.1.1.3. Simulation d'images

Deux types d'images ont été produites : à partir d'un simulateur analytique et à partir d'un simulateur Monte-Carlo. C'est essentiellement l'étape "modélisation de l'acquisition" qui diffère entre les deux.

III.1.1.3.a. Production des TTACs "vraies"

Modélisation de la fonction d'entrée

Trois fonctions d'entrée de complexité croissante ont été utilisées pour les simulations (voir fig. III.3) :

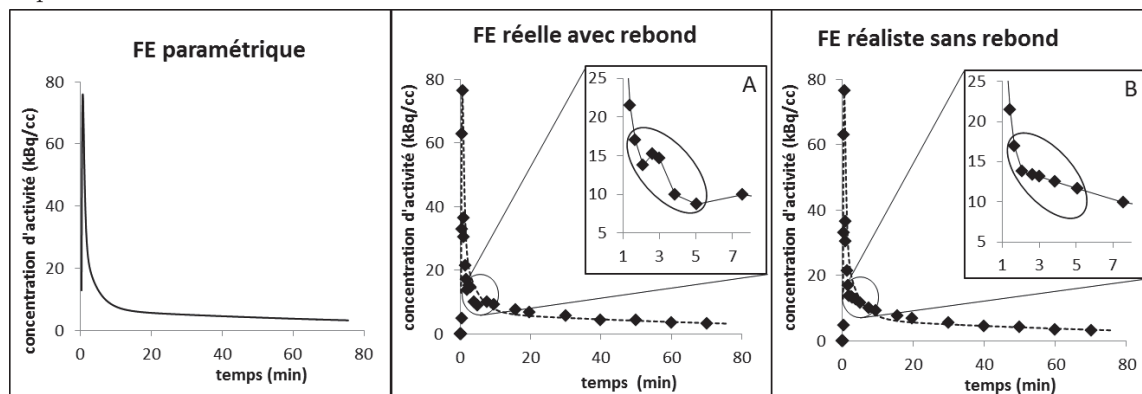
1. une fonction d'entrée paramétrique ;
2. une fonction d'entrée réaliste sans rebond ;
3. une fonction d'entrée réelle avec rebond.

Le premier cas, le plus simple, est une fonction d'entrée telle que le modèle, c'est-à-dire une fonction d'entrée analytique paramétrique, définie par l'éq. I.31. Les valeurs des paramètres ont été choisies égales à celles obtenues lors d'une estimation IM-SIME réussie sur un témoin réel (le témoin 2 présenté en §III.1.2).

La troisième fonction d'entrée, la plus complexe, est définie par les prélèvements artériels effectués durant l'examen TEP de ce même témoin. On y observe un rebond après le pic.

Nous avons créé un cas intermédiaire, la deuxième fonction d'entrée dans la liste ci-dessus, en reprenant les prélèvements sanguins mais en remplaçant les points correspondant au rebond par des points calculés par un fit linéaire local (fit linéaire et fit exponentiel sont dans cette configuration pratiquement équivalents).

Figure III.3 – Fonctions d'entrée utilisées pour les simulations d'images. La première est donnée par une expression analytique paramétrique tandis que les deux dernières sont données par des points. Pour les deux dernières, la fonction d'entrée paramétrique est également tracée en pointillés pour comparaison et un zoom sur la région après le pic est montré, pour mettre en exergue la présence (A) ou l'absence (B) de rebond. Les points sont reliés dans les zooms pour mieux montrer le rebond.



Remarque : Un rebond est observé sur le graphique des prélèvements artériels pour les quatre sujets réels (voir fig. III.16), avec même un double rebond pour les sujets 2 et 4. Ce rebond est également observé sur des courbes fournies dans la littérature [164, 177, 203]. Il nous est donc paru important de tester l'importance d'un tel rebond, non simulable par le modèle paramétrique de fonction d'entrée, sur les résultats de IM-SIME. Le rebond commence 1.5 à 3.5 min après le début du pic, selon les sujets. C'est trop tard pour qu'il s'agisse de la recirculation ou du lavage de la seringue. Nous n'avons pas réussi à en déterminer l'origine malgré des recherches bibliographiques et des discussions avec des médecins investigateurs.

Choix du découpage temporel

Nous avons étudié deux découpages temporels différents :

- l'un proche de celui des données réelles présentées au §III.1.2, noté dans la suite "découpage temporel réel" : 1x18s, 8x9s, 1x18s, 2x30s, 2x150s, 4x300s, 1x1320s, 1x300s, 1x900s et 1x300s, soit 22 frames.
- l'autre plus resserré, noté dans la suite "découpage temporel serré" : 1x9s, 16x6s, 2x9s, 4x15s, 2x60s, 4x75s, 8x150s, 6x300s et 3x600s, soit 46 frames.

Le deuxième découpage temporel a été étudié dans le but de voir si des frames plus nombreuses et un découpage plus resserré permettait une meilleure estimation de la fonction d'entrée, particulièrement au niveau du pic, qui est la partie variant la plus rapidement. Un poster de conférence [278] conseille au moins 40 frames, chacune devant durer au moins 4-5 secondes.

Choix des paramètres d'organes

Les structures choisies sont celles que la méthode de segmentation que nous avons utilisée (voir §I.1.3.1.b) extrait des images cerveau IRM. Il s'agit du cervelet, des structures droite et gauche des noyaux gris suivants : caudé, putamen, globus pallidus, thalamus et striatum ventral, ainsi que des structures droites et gauches des matières blanche et grise, d'une structure comprenant la peau et la matière grasseuse, du troisième ventricule, du reste du liquide céphalo-rachidien et de l'os, soit au total 19 structures (voir l'annexe A pour une description de ces structures). Les microparamètres V_b , k_1 , k_2 , k_3 et k_4 ont été choisis en accord avec les valeurs trouvées dans la littérature [115, 119, 202] et ont été adaptées de manière à obtenir une image simulée en adéquation avec les images des témoins réels (présentées au §III.1.2), en termes de rapports entre les concentrations d'activité des différentes structures. Nous avons choisi des valeurs de k_4 non nulles (voir §I.2.2.7). Le troisième ventricule, le reste du liquide céphalo-rachidien et l'os ont été affectés d'un k_1 nul, assurant une concentration d'activité nulle dans ces régions.

III.1.1.3.b. Modélisation de l'acquisition

Deux simulateurs de l'acquisition, produisant tous deux des sinogrammes qui sont ensuite reconstruits, ont été successivement utilisés. Ils ont utilisé le même fantôme et les corrections des sinogrammes et les reconstructions sont très semblables, c'est pourquoi nous les présentons ensemble. Nous indiquerons également les avantages et inconvénients de chacun des simulateurs. Synthétiquement, le simulateur analytique permet une modélisation réaliste du bruit statistique, tandis que le simulateur Monte Carlo permet également une modélisation réaliste de l'acquisition.

La caméra simulée est l'HR+.

Fantôme utilisé

Le fantôme voxellisé utilisé est une image IRM d'une acquisition réelle qui a été segmentée manuellement. Elle contient $256 \times 256 \times 124$ voxels, de volume $0.9375 \times 0.9375 \times 1.2 \text{ mm}^3$. Les régions segmentées sont celles décrites en III.1.1.3.a.

L'image d'atténuation est produite pour le simulateur analytique en considérant une atténuation nulle en dehors de la tête et égale à celle de l'eau à l'intérieur ; pour le simulateur Monte-Carlo, on considère en plus une atténuation différente pour l'os du crâne (le simulateur Monte-Carlo utilisé possède une base de données avec les valeurs d'atténuation des différents tissus).

Simulation analytique

Le premier simulateur est donc un simulateur analytique. Ceci signifie que la plus grande partie des méthodes utilisées est décrite par des formules analytiques et déterministes [19].

Pour les simulateurs analytiques, la construction du sinogramme simulé se déroule comme suit : tout d'abord, chaque LOR du sinogramme est obtenue par projection de la distribution radioactive présente dans le fantôme. Puis un bruit de Poisson est ajouté pour modéliser la durée finie de l'acquisition. On obtient alors le sinogramme 4D des coïncidences vraies [19].

Les simulateurs analytiques ont généralement des difficultés à prendre en compte le parcours du positon et l'acolinéarité, à déterminer les sinogrammes des coïncidences fortuites et diffusées, à modéliser ce qui se produit dans le détecteur et à prendre en compte l'activité en dehors du champ de vue [19]. Un simulateur analytique permet donc de produire des images reconstruites simulées sur lesquelles on peut effectuer des premiers tests, mais qui ne sont pas complètement réalistes.

Le simulateur analytique que nous avons utilisé, ASIM [279], est à notre connaissance le plus élaboré [19]. Les caractéristiques de la caméra HR+ y sont implémentées. Il effectue les projections le long de lignes mais permet un sur-échantillonnage pour mieux prendre en compte l'ensemble du volume (tube polyédrique) de la LOR. Les facteurs de normalisation de la caméra sont pris en compte. Un filtrage du sinogramme est effectué pour simuler la résolution spatiale non nulle. Une simulation analytique des coïncidences fortuites (à partir du nombre de photons détectés par chaque détecteur (voir §I.1.2.3.c) et en prenant en compte l'activité en dehors du champ de vue) et des coïncidences diffusées (via la méthode SSS, voir §I.1.2.3.c), également en prenant en compte l'activité en dehors du champ de vue) est effectuée [19]. Un bruit poissonnien est appliqué à chacun des trois sinogrammes, qui sont ensuite sommés. Le sinogramme obtenue est corrigé de la décroissance radioactive [19].

En pratique, ASIM prend donc en entrée le fantôme de labels et les TTACs vraies correspondantes, ainsi que l'image d'atténuation, et fournit en sortie les coïncidences "enregistrées" par le simulateur, sous forme d'un sinogramme (appelé dans la suite "sinogramme principal"), ainsi que le sinogramme des coïncidences diffusées (non bruité) et un sinogramme de coïncidences retardées, qui seront utilisés pour les corrections avant la reconstruction. Le sinogramme de coïncidences retardées est simulé en bruitant avec un bruit poissonnien la simulation analytique non bruitée des coïncidences fortuites. Il ne diffère donc du sinogramme des coïncidences fortuites inclus dans le sinogramme principal que par les réalisations du bruit ajoutées à la distribution non bruitée.

Lors de l'utilisation de la fonction d'entrée paramétrique, les TTACs ont été produites comme dans le cas de cinétiques simples, en prenant un niveau de bruit nul. Lors de l'utilisation des deux autres fonctions d'entrée, données par des points et non par des paramètres, un autre logiciel, milrim [280], a été utilisé pour effectuer le calcul des convolutions entre la fonction d'entrée et les fonctions de réponse impulsionnelle des organes. Les voxels du fantôme étant plus petits que le "diamètre" des LORs, nous avons utilisé un sur-échantillonnage lors de la simulation du sinogramme (chaque LOR est remplacée par 5×5 LORs). Ceci ralentit la simulation, qui dure

plusieurs jours sur un seul processeur. Nous n'avons pas simulé l'effet d'arc.

Quatre simulations ont été effectuées :

1. une simulation avec le découpage temporel réel et la fonction d'entrée paramétrique ;
2. une simulation avec le découpage temporel serré et la fonction d'entrée paramétrique ;
3. une simulation avec le découpage temporel réel et la fonction d'entrée réaliste sans rebond ;
4. une simulation avec le découpage temporel réel et la fonction d'entrée réelle avec rebond.

ASIM fournit une estimation de bruit statistique réaliste, mais la perte de résolution spatiale (parcours du positon, acolinéarité, interactions dans les détecteurs) est modélisée de manière simplifiée, de même que les coïncidences fortuites et diffusées. Ce simulateur est donc approprié pour une seconde étape de validation après les cinétiques simples, mais un simulateur plus fidèle au déroulement réel d'une acquisition est désirable pour obtenir des images plus proches des images réelles.

Simulation Monte-Carlo

Les simulateurs Monte-Carlo (MC) reposent non pas sur des méthodes analytiques et déterministes, comme les simulateurs analytiques, mais sur des méthodes probabilistes.

Un article de revue [281] décrit l'évolution de l'application des méthodes Monte-Carlo en physique médicale. Nous avons utilisé le logiciel Gate [282–284], largement employé en physique médicale [284] et fournissant des résultats précis [19], qui s'appuie sur le code Monte-Carlo Geant4 [285, 286]. Geant4 est un code permettant de simuler le passage des particules dans la matière. Gate utilise ce code pour des simulations de radiothérapie, de dosimétrie et d'imagerie médicale. Une simulation de la caméra HR+ par Gate a été développée et validée [287].

En TEP, les méthodes MC permettent de modéliser de façon très précise tous les phénomènes physiques ayant lieu lors d'une acquisition (l'émission des positons, leur annihilation, la propagation des photons dans le patient et l'ensemble des effets liés à la détection) [19]. Elles consistent à simuler l'émission de particules puis à les suivre une par une tout au long de leur trajet et de leurs interactions, dont la succession est déterminée par des méthodes statistiques (probabilités d'interaction ...). Ainsi, pour chaque émission de positon à simuler, un lieu et un instant d'émission sont tirés au hasard dans la distribution de concentration d'activité du fantôme pour le lieu et selon la loi de décroissance radioactive pour l'instant. L'émission du positon et son transport dans le milieu atténuant sont alors simulés, puis l'annihilation, puis le parcours et les interactions des photons dans le milieu atténuant puis éventuellement dans les détecteurs. La navigation (trajet et interactions) de la particule, photon ou

électron, s'effectue en fonction des probabilités d'interactions qu'elle a avec le milieu. On simule ces interactions particule – matière de manière réaliste, en effectuant un compromis avec le temps de calcul. Pour les photons sont pris en compte les effets photoélectrique et Compton (inélastiques) et la **diffusion Rayleigh** (diffusion élastique, c'est-à-dire sans perte d'énergie). Pour la simulation de l'annihilation, une direction est tirée au hasard pour l'émission d'un photon, puis un angle d'acolinéarité est tiré au hasard selon une gaussienne de moyenne nulle et de largeur à mi-hauteur 0.5° [19] : l'autre photon est alors tiré dans la direction opposée au premier photon déviée de l'angle d'acolinéarité.

La durée d'une simulation Gate dépend du nombre de particules simulées et est très grande pour une simulation réaliste. Gate permet d'accélérer les calculs notamment en ne suivant plus les photons quand leur énergie passe sous un certain seuil (on considère alors qu'ils sont absorbés sur place). Il a été montré que pour un seuil assez bas, les résultats en termes de taux de comptage dans les détecteurs n'étaient pas affectés et que le temps de calcul était diminué de 10% [19, 288]. Pour nos simulations cerveau homme, le calcul peut malgré tout prendre 300 jours sur un processeur. Nous avons donc eu recours à un cluster permettant de lancer le calcul sur de nombreux processeurs en parallèle : le Centre de Calcul Recherche et Technologie (CCRT) [289].

En pratique, comme ASIM, Gate prend en entrée le fantôme de labels et les TTACs vraies correspondantes, ainsi que l'image d'atténuation, et fournit en sortie un sinogramme regroupant les coïncidences "enregistrées" par le simulateur (nommé dans la suite "sinogramme principal"), ainsi qu'un sinogramme regroupant les coïncidences fortuites et qu'un sinogramme regroupant les coïncidences diffusées. Les coïncidences fortuites sont estimées par les coïncidences retardées (calculées dans Gate comme pour les données réelles) ; les coïncidences diffusées sont stockées par Gate au cours de la simulation. Il ne s'agit donc pas d'une estimation des coïncidences diffusées mais bien de l'ensemble des coïncidences dont au moins un photon a réellement diffusé durant la simulation.

La simulation MC permet d'étudier l'influence de différents paramètres sur la méthode d'estimation de la fonction d'entrée. On peut partir d'une simulation assez simple de l'acquisition (en choisissant de ne pas simuler certains phénomènes, comme le parcours du positon et l'acolinéarité) et la complexifier jusqu'à s'approcher très près de la réalité. Quatre simulations ont été effectuées :

1. une simulation sans atténuation dans le fantôme, et en simulant la désintégration radioactive par l'émission de deux photons partant dans des directions opposées ("back to back"), ce qui revient à fixer le libre parcours des positons et l'acolinéarité des photons à zéro. Seules les coïncidences vraies sont enregistrées (il n'y a pas de diffusés dans le fantôme puisqu'on ne simule pas le milieu diffusant). La fonction d'entrée paramétrique et le découpage temporel réel ont été utilisés pour cette simulation ;
2. la même que la précédente, mais en tenant compte de l'atténuation dans le fantôme et en enregistrant les coïncidences vraies, fortuites et diffusées ;

3. la même que la précédente, mais en simulant l'émission du positon et avec la fonction d'entrée réaliste sans rebond ;
4. la même que la précédente, mais avec la fonction d'entrée réelle avec rebond.

Ces simulations sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

n°	FE utilisée	découpage temporel	atténuation simulée	émission e^+ simulée	coïncidences enregistrées
1	paramétrique	réel			vraies
2	paramétrique	réel	✓		toutes
3	réaliste sans rebond	réel	✓	✓	toutes
4	réelle avec rebond	réel	✓	✓	toutes

Ce jeu de simulation permet de quantifier, en plus de l'effet du découpage temporel et de la forme de la fonction d'entrée, l'effet de l'atténuation, de la diffusion, du parcours du positon et de l'acolinéarité sur le comportement de la méthode.

Par rapport à ASIM, Gate est beaucoup plus lent, mais beaucoup plus précis et plus réaliste (en supposant que le fantôme et les TTACs utilisées sont réalistes) [19]. La résolution spatiale en particulier est plus réaliste ; elle est variable spatialement et intègre une erreur systématique due à la caméra. Les coïncidences diffusées sont également simulées de manière plus réaliste, ainsi que l'angle solide des LORs. La normalisation et la détermination du facteur d'étalonnage, présentés ci-dessous, se font également de manière plus précise pour Gate.

Reconstruction

La méthode de reconstruction des images a été la même pour les simulations analytique et Monte Carlo (pour rappel, la simulation des cinétiques simples ne nécessite pas de reconstruction).

Corrections avant reconstruction

Les sinogrammes ont été corrigés des coïncidences fortuites et diffusées, de l'effet d'arc, de la décroissance et de l'atténuation le cas échéant, et normalisés.

Pour la correction des coïncidences fortuites et des coïncidences diffusées, les sinogrammes de coïncidences retardées et de coïncidences diffusées fournis par ASIM et Gate ont été soustraits du sinogramme principal.

Pour Gate, les coïncidences retardées ayant été estimés comme pour les données réelles, cette correction correspond à la correction pour les données réelles. En revanche, toujours pour Gate, puisqu'on soustrait les "vrais" diffusés, la correction des coïncidences diffusées est parfaite.

Pour la correction des coïncidences diffusées avec ASIM, on soustrait le sinogramme des coïncidences diffusées non bruité, alors qu'un sinogramme bruité a été inclut dans le sinogramme principal. On applique ainsi une correction par la meilleure estimée possible. On corrige alors parfaitement, sauf du bruit. Concernant la correction des coïncidences fortuites pour ASIM, on corrige avec une estimée bruitée.

Pour la correction d'atténuation, les sinogrammes contenant les facteurs de correction (un sinogramme pour les simulations ASIM et un pour les simulations Gate) ont été obtenus via ASIM, à partir de l'image d'atténuation correspondant au type de simulation (ASIM ou Gate).

Au sujet de la normalisation :

- le sinogramme de normalisation a été simulé avec ASIM pour les simulations ASIM ;
- pour les simulations Gate, le sinogramme de normalisation présenté dans [290] a été utilisé. Au passage, cet article de conférence montre de plus que la normalisation des données simulées est bien nécessaire.

Reconstruction proprement dite

Deux méthodes de reconstruction ont été testées : une méthode analytique : 3DRP (voir §I.1.2.3.b) et une méthode itérative : FORE+OSEM2D (voir §I.1.2.3.b). En effet, les reconstructions itératives sont plus utilisées en pratique, mais induisent un biais à faible statistique (voir §I.1.2.3.b, typiquement dans les première frames courtes) : une méthode analytique, donc sans biais, a donc également été testée.

La reconstruction itérative a été réalisée, comme en clinique, avec 6 itérations et 8 subsets (paramètres de OSEM2D) et a été suivie, comme en clinique, d'un lissage gaussien de largeur à mi-hauteur 4 mm, ce qui induit un niveau de lissage équivalent à celui produit par la reconstruction 3DRP avec le filtre passe-bas utilisé (filtre de Hann, de fréquence de coupure égale à la fréquence de Nyquist). Le logiciel de reconstruction analytique que nous avons employé est le même que celui implémenté sur les caméras et utilisé en clinique au SHFJ (et pour les données réelles au III.1.2) ; pour la reconstruction itérative, la méthode de reconstruction employée est la même que celle implémentée sur les caméras et utilisée en clinique au SHFJ (et pour les données réelles au III.1.2), avec une implémentation différente.

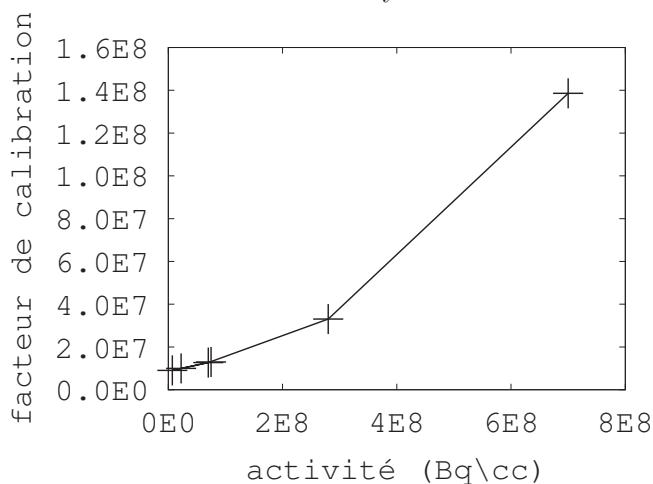
L'image reconstruite est constituée de $128 \times 128 \times 63$ voxels de $(2.425 \text{ mm})^3$, comme en clinique.

Remarque : Attention à ne pas confondre "simulation analytique" et "reconstruction analytique" ! Dans la suite, nous essaierons autant que possible de parler de simulations ASIM et Gate, d'une part, et de reconstructions analytique et itérative, d'autre part, afin d'éviter les confusions.

Corrections post-reconstruction

La correction de la décroissance, qui peut être faite avant ou après la reconstruction, a été effectuée auparavant. En revanche, la correction du temps mort a été effectuée dans l'image pour les données simulées, pour plus de simplicité. Nous allons présenter dans ce chapitre la correction du temps mort et l'étalonnage.

Figure III.4 – Facteurs d'étalonnage calculés pour quelques uns des cylindres non corrigés du temps mort, en fonction de l'activité dans les cylindres.



Simulation ASIM

Pour la simulation analytique, le facteur d'étalonnage est un paramètre de la simulation, qui a été fixé de manière à avoir un niveau de bruit dans l'image proche des données réelles. Le temps mort n'a pas été simulé, donc n'est pas corrigé.

Simulation Gate

Méthodologie Pour la simulation MC, le facteur d'étalonnage a été déterminé de la même manière que pour une acquisition réelle (voir §I.1.2.3.c). Il faut pour cela simuler l'acquisition d'un fantôme cylindrique d'activité uniforme connue, avec les mêmes paramètres que la simulation de l'acquisition cerveau.

La simulation de l'acquisition de plusieurs fantômes cylindriques de différentes activités uniformes connues est également nécessaire pour la correction du temps mort.

Ces différents cylindres mesurent 20 cm de long pour 20 cm de diamètre et ne diffèrent que par leur concentration d'activité. Les cylindres sont au nombre de 17 et leurs activités varient de 10^3 Bq à 5×10^8 Bq. Pour obtenir environ le même nombre de coups pour chaque cylindre, nous avons fait varier la durée de l'acquisition simulée de manière inversement proportionnelle à la concentration d'activité. Chaque acquisition simulée est ensuite reconstruite de la même manière que les simulations cerveau mais en une seule frame.

S'il n'y avait pas de temps mort, on pourrait calculer le facteur d'étalonnage avec n'importe lequel de ces cylindres, selon la procédure décrite au §I.1.2.3.c. Or, si on essaye, on observe des différences importantes, dues au temps mort (voir fig. III.4). Ces cylindres permettent en revanche de déterminer la correction du temps mort à mettre en œuvre. Une fois la correction du temps mort des cylindres effectuée, chaque cylindre corrigé permet de calculer le facteur d'étalonnage.

Temps mort Pour les simulations Gate, nous avons simulé le temps mort dû au fait qu'un détecteur ne peut détecter qu'un photon à la fois, mais pas celui dû au fait que le système électronique ne peut enregistrer qu'une coïncidence à la fois (voir §I.1.2.2.d). On cherche à corriger la perte de comptage des photons due au temps mort, par un facteur multiplicatif de l'image. Pour cela, on cherche une fonction reliant les pertes dans le comptage des coïncidences vraies, en % (ce sont en effet les coïncidences vraies qui nous intéressent), au taux (nombre par seconde) de photons simples détectés durant la frame. Cette relation ne dépend pas de l'objet étudié. On peut donc la déterminer avec les cylindres puis l'appliquer aux simulations cerveau. Le taux de photons simples est fourni par Gate.

Remarque : En revanche, la fonction "nombre de coïncidences vraies par seconde = $f(\text{taux de photons simples})$ " dépend de l'objet étudié : on pourrait imaginer un objet avec une activité très haute mais située entièrement hors du FOV. On n'obtiendrait aucune coïncidence vraie, mais des photons diffusés arriveraient quand même aux détecteurs (taux de photons simples non nul).

En fig. III.5 est présentée la courbe du nombre de coïncidences vraies par seconde en fonction du taux de photons simples obtenue pour les cylindres. Pour déterminer les pertes, on procède comme suit : s'il n'y avait pas de temps mort, le nombre de coïncidences vraies par seconde serait proportionnel au taux de photons simples. On peut déterminer cette droite de proportionnalité à partir des faibles taux de photons simples, pour lesquels il n'y a pas de temps mort (fig. III.6). Cette droite peut être extrapolée à toute la courbe. Les pertes (en %) sont alors, pour un taux de photons donné, le rapport entre l'écart de la courbe à la droite et la valeur sur la droite pour ce taux de photons. On peut alors tracer les pertes en fonction du taux de photons. Une fonction analytique est ajustée sur cette courbe (polynôme de degré 4 passant par 0 ; $R^2 = 0.9994$) (voir fig. III.7). Pour corriger une simulation cerveau du temps mort, il suffit ensuite de récupérer dans les fichiers de sortie de Gate le taux de photons simples pour chaque frame, de regarder sur la courbe à quelles pertes correspond ce taux de photons simples ($X\%$), puis de multiplier l'image correspondant à la frame par $\frac{100}{100-X}$.

Étalonnage Pour déterminer le facteur d'étalonnage, on prend l'image reconstruite d'un des cylindres décrits précédemment (si possible le moins affecté par le temps mort) et on le corrige du temps mort. Une ROI cylindrique de volume important est ensuite définie au centre du cylindre (pour s'affranchir de l'effet de volume partiel sur les bords) et la moyenne de l'intensité dans la ROI est calculée, de même que le taux d'uniformité (on s'assure que ce taux est au plus de quelques pourcents pour avoir une estimation fiable de la moyenne et obtenir une précision sur le facteur d'étalonnage de quelques pourcents, comme sur les données réelles). Le facteur d'étalonnage, valable pour les simulations cerveau, est alors le rapport entre la concentration d'activité dans le cylindre (donnée d'entrée de la simulation) et la moyenne de l'intensité calculée dans la ROI.

Figure III.5 – Nombre de coïncidences vraies par seconde en fonction du taux de photons simples pour les cylindres.

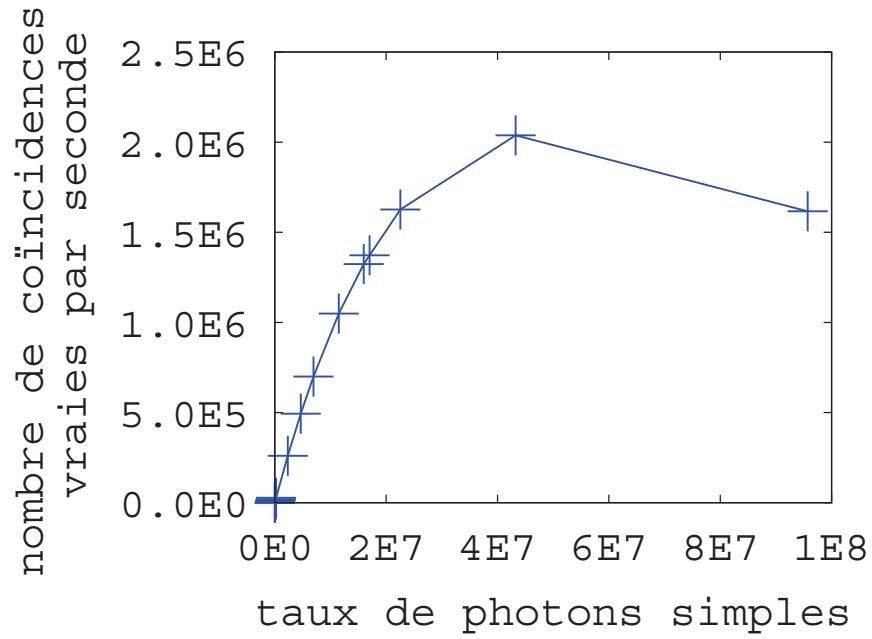


Figure III.6 – Nombre de coïncidences vraies par seconde en fonction du taux de photons simples pour les cylindres (en bleu) et droite de proportionnalité (en rouge), pour les taux de photons simples faibles. Les pertes sont égales, pour un taux de photons simples donné, au rapport entre la distance absolue entre la droite et la courbe et la valeur sur la courbe.

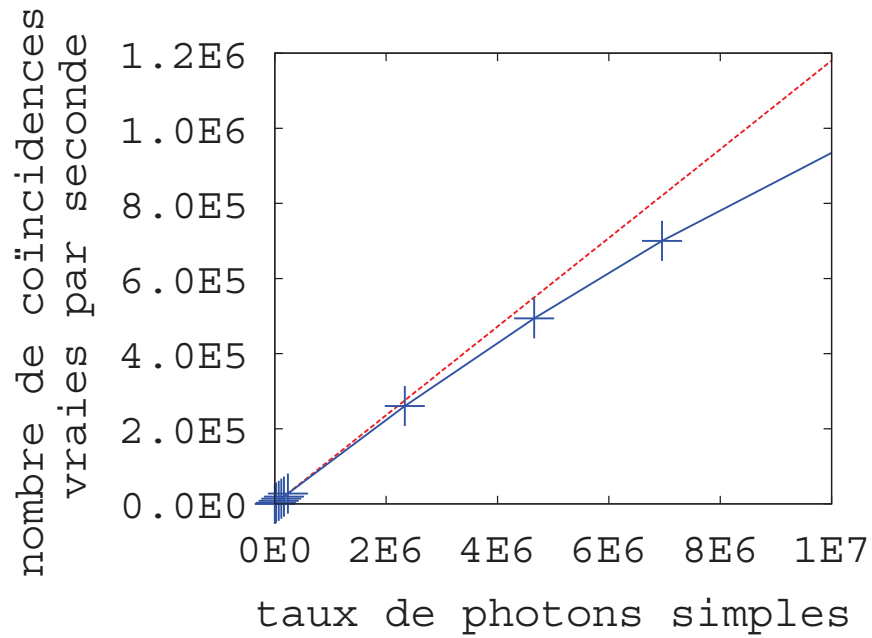
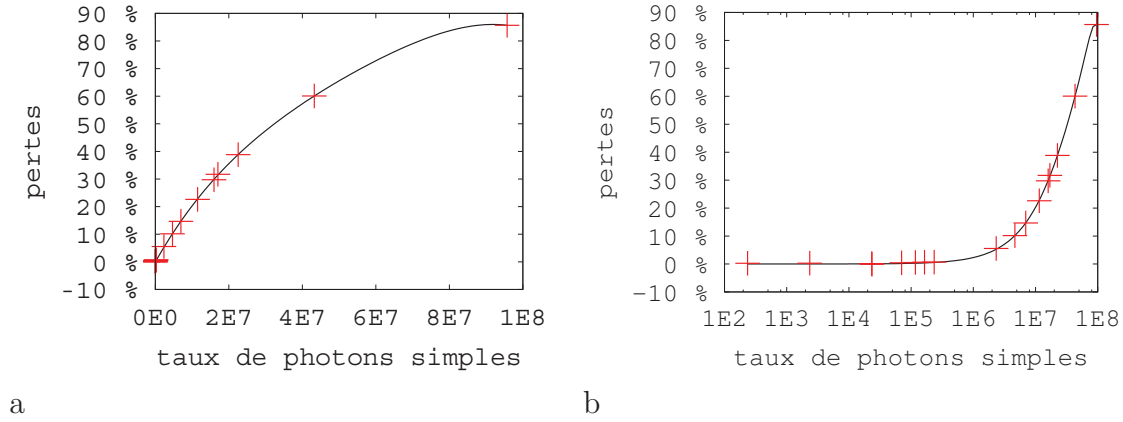


Figure III.7 – Pertes sur le comptage du nombre de coïncidences vraies par seconde en fonction du taux de photons simples pour les cylindres (points rouges) et courbe paramétrique ajustée (en noir). a : échelle linéaire en abscisses, b : échelle logarithmique en abscisses.



III.1.1.3.c. Extraction des TTACs à partir des images simulées

Segmentation de l'image TEP

Une fois l'image simulée reconstruite et corrigée, les TTACs simulées peuvent en être extraites. Pour ce faire, une segmentation de l'image TEP est nécessaire. Nous avons choisi de passer par une segmentation de l'IRM associé, suivie d'un recalage, comme pour la plupart des données cliniques. Dans le cas le plus simple – les autres seront décrits dans la suite –, on utilise comme segmentation de l'IRM les contours du fantôme de labels, et le recalage entre les images TEP (simulée) et IRM (le fantôme d'entrée de la simulation) est calculé analytiquement. La segmentation de l'image TEP est alors parfaite.

Correction du volume partiel

Une fois l'image TEP segmentée, on corrige de l'effet de volume partiel par la méthode GTM20 (voir §I.1.2.3.c), qui fournit également la variance due au bruit et la valeur de la correction de l'EVP appliquée pour chaque frame de chaque TTAC. Comme la méthode GTM dont elle est dérivée, la méthode GTM20 prend en entrée la PSF ("point spread function", c.-à-d. "fonction d'étalement du point") de l'acquisition.

Pour les données réelles, la PSF est souvent modélisée comme une gaussienne en trois dimensions, définie par deux paramètres (écarts-types) : un axial (écart-type dans la direction de l'axe du tomographe, z : σ_a) et un transaxial, σ_t (du fait de la géométrie cylindrique de la caméra, on suppose que le paramètre dans la direction x est le même que celui dans la direction y : $\sigma_t = \sigma_x = \sigma_y$). On suppose également souvent que la PSF est uniforme dans tout le champ de vue. GTM20 reprend ces hypothèses.

La PSF dépendant de la caméra et de la méthode de reconstruction employée, une PSF par couple (modèle d'acquisition, méthode de reconstruction) est déterminée.

Détermination des paramètres de la PSF

Protocole pour les données réelles Pour des données réelles (voir fig. III.8a), la détermination de la PSF est effectuée au moyen de l'acquisition d'un point source au centre du FOV. Un profil de la tache représentant le point sur l'image reconstruite est ensuite tracé dans les trois directions, puis une gaussienne est ajustée sur chacun de ces trois profils. Les écarts-types des gaussiennes fournissent les paramètres de la PSF (le paramètre transaxial peut être défini comme la moyenne entre les paramètres dans les directions x et y).

Simulations Gate Pour les simulations Gate, on procède de la même manière que pour les données réelles : on réalise une simulation de l'acquisition d'un point source au centre du champ de vue, avec les mêmes paramètres que lors des simulations cerveau, puis on reconstruit (analytiquement ou itérativement) l'image du point source de la même manière que les images cerveau simulées. Les paramètres de la PSF sont ensuite déterminés à partir de l'image reconstruite de la même manière que pour les données réelles.

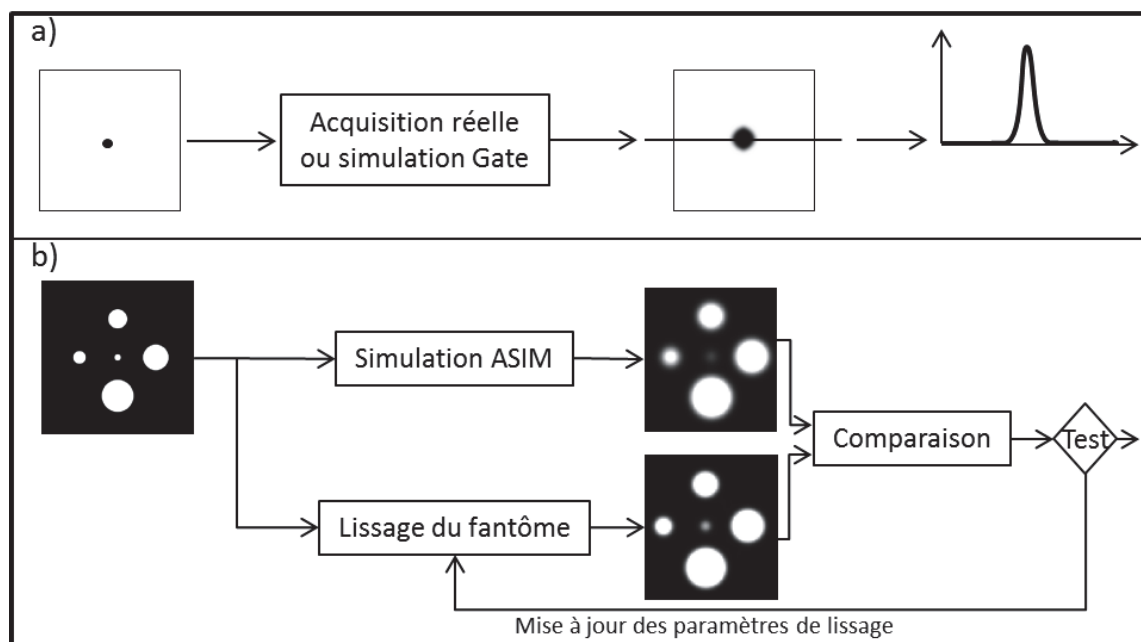
Simulations ASIM Pour les simulations analytiques, cette méthode ne peut pas être appliquée, car il n'est pas possible de simuler un point source de volume nul avec ASIM.

On peut alors penser à simuler une sphère ou un cylindre de volume très petit. Il faudrait alors effectuer des projections selon des LORs très serrées (sur-échantillonnage) lors de la simulation du sinogramme, afin d'être sûr qu'au moins une LOR passe par la sphère ou le cylindre. L'image reconstruite dépendrait sûrement du taux de sur-échantillonnage, qui serait de surcroît différent de l'échantillonnage effectué lors de la simulation des images cerveau. Ce problème d'échantillonnage est une des limites du simulateur analytique.

La méthode que nous avons appliquée a alors consisté à construire un fantôme contenant des sphères plus grosses (voir fig. III.8b), assez séparées les unes des autres pour qu'il n'y ait pas d'effet de volume partiel de l'une sur l'autre, puis d'en simuler une acquisition avec ASIM, avec les mêmes paramètres de simulation que les images cerveau. L'image des sphères simulée est ensuite reconstruite comme pour les simulations cerveau (analytiquement ou itérativement). On obtient une image des sphères lissée par rapport au fantôme initial, du fait de la PSF. Comme on modélise la PSF par une gaussienne, l'idée est alors de convoluer le fantôme initial avec des gaussiennes de paramètres croissants, jusqu'à obtenir une image aussi lissée que celle issue de la simulation.

Fantôme utilisé Nous avons donc créé un fantôme constitué de sphères chaudes de différentes tailles (5, 10, 15, 20 et 25 mm), que nous avons utilisé comme entrée d'une simulation ASIM, effectuée avec les mêmes paramètres que pour les simulations cerveau, mais sans l'étape de bruitage des cinétiques, qui n'influe pas sur l'effet de volume partiel mais dégrade le signal, rendant la comparaison avec le fantôme lissé plus

Figure III.8 – Méthodes de détermination des paramètres de la PSF pour les acquisitions réelles et les simulations Gate (a) et pour les simulations ASIM (b). Pour a), pour simplifier seul un profil dans une seule dimension est représenté ; en réalité les profils dans les trois dimensions sont tracés. Pour b), pour simplifier seule une coupe 2D du fantôme contenant les sphères est représenté ; en réalité le fantôme est en 3D.



difficile. La reconstruction a également été effectuée avec les mêmes paramètres que pour les images cerveau. On note cependant que lors d'une acquisition réelle, les régions entourant les régions chaudes ne sont pas d'activité nulle, mais d'activité faible. Or ceci peut avoir une influence sur la PSF pour la reconstruction itérative [41]. Nous avons alors répété la simulation avec un fantôme comportant les mêmes sphères, mais entourées d'un fond de concentration d'activité 4 fois moindre que celle des sphères (2500 Bq/cm^3 vs 10000 Bq/cm^3), ce qui reflète l'ordre de grandeur de l'écart entre les concentrations d'activité dans la matière blanche et la matière grise 30 min après une injection au ^{18}F -FDG.

Remarque : Ce test consistant à mesurer la PSF dans un fond non nul a aussi été effectué pour les simulations Gate (point source dans un fond non nul), mais les résultats obtenus n'étant pas cohérents (paramètres de la PSF très différents dans les directions x et y par exemple), nous nous en sommes tenus pour ces simulations à la méthode utilisée en routine pour les données réelles, c'est-à-dire un fond non radioactif, quitte à sous-estimer la PSF. Une sous-estimation de la PSF entraîne une sous-correction de l'EVP, ce qui est moins grave qu'une sur-correction.

Lissage du fantôme D'autre part, nous avons appliqué un filtre gaussien de paramètres axial (en z) et transaxial (en x et en y) (σ_a , σ_t) au fantôme de sphères utilisé comme entrée de la simulation, ce qui revient à le convoluer avec une PSF gaussienne de paramètres (σ_a , σ_t). Nous avons fait varier les paramètres du filtre pour trouver quelles étaient leurs valeurs permettant de retrouver une image semblable à celle en sortie de la simulation. Pour ce faire, nous avons défini deux masques de segmentation, l'un légèrement plus petit que les sphères (masque A), l'autre légèrement plus grand (masque B). Nous avons ensuite comparé les deux images (image en sortie de simulation et fantôme convolué avec une gaussienne) en termes de concentration d'activité moyenne à l'intérieur du masque A et d'erreur quadratique moyenne à l'intérieur du masque B. Pour les deux méthodes de reconstruction (analytique et itérative), les résultats avec un fond non nul étaient cohérents. Comme attendu, les paramètres estimés pour la reconstruction analytique étaient les mêmes pour un fond d'activité nul et non nul, tandis que ceux pour la reconstruction itérative étaient différents. Nous avons donc choisi les paramètres correspondant au fond non nul, plus proche de la réalité. Les paramètres de gaussienne permettant de retrouver la même concentration moyenne étaient sensiblement les mêmes que ceux permettant de retrouver la même erreur quadratique, nous en avons pris la moyenne comme paramètres d'entrée de GTM20.

Valeur des paramètres des PSFs Les valeurs des paramètres mesurés pour les différentes méthodes sont regroupées dans le tableau ci-dessous. Elles sont données en mm ; la première valeur est celle du paramètre axial, suivi du paramètre transaxial. À titre de comparaison, les valeurs pour les données réelles (§III.1.2) sont également mentionnées. Pour les données réelles et les simulations Gate, les valeurs sont celles obtenues pour un point source dans un fond nul ; pour les simulations ASIM il s'agit des résultats pour le fantôme avec le fond non nul. Les valeurs utilisées pour ASIM sont celles de la dernière ligne (moyenne des résultats pour les masques A et B).

	reconstruction analytique	reconstruction itérative
Données réelles	(3.1 ; 2.9)	(3.0 ; 2.8)
Gate	(3.1 ; 2.8)	(3.0 ; 2.8)
ASIM (masque A)	(3.0 ; 3.0)	(2.9 ; 3.2)
ASIM (masque B)	(3.2 ; 2.9)	(3.2 ; 3.1)
ASIM (moyenne A et B)	(3.1 ; 2.95)	(3.05 ; 3.15)

Remarque : Pour convertir ces valeurs d'écart-type de la PSF en largeur à mi-hauteur (FWHM), il suffit de les multiplier par $2\sqrt{2\ln 2} \approx 2.35$.

III.1.2. Images réelles

Nous avons pour finir comparé la validation sur données simulées au résultat de IM-SIME sur des données réelles. Nous avons des données pour quatre sujets sains comprenant pour chaque sujet une image TEP dynamique, une image IRM et des prélèvements artériels.

III.1.2.1. Description des données

Le protocole d'acquisition est décrit en [69]. Le découpage temporel de l'acquisition TEP de 70 min a été de 1x20s, 10x10s, 2x30s, 2x150s et 6x300s, les deux dernières frames étant plus tardives (environ 1500s entre l'avant-avant-dernière et l'avant-dernière et 800s entre l'avant-dernière et la dernière). L'activité injectée moyenne a été de 140 MBq. Les prélèvements artériels ont été effectués à la main sur l'artère radiale pendant l'acquisition, toutes les 10 s pendant les 2 premières minutes, toutes les 30 s pour la troisième minute, puis à 4, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 et 70 min. Un examen IRM-T1 a été effectué pour chaque sujet. Les sinogrammes ont été normalisés, corrigés des coïncidences fortuites et diffusées, du temps mort et de la décroissance, comme des données cliniques, puis les images ont été reconstruites de deux manières (analytique par 3DRP et itérative par FORE+OSEM2D).

La correction et la reconstruction des données réelles et simulées sont donc aussi proches que possible.

III.1.2.2. Extraction des TTACs

III.1.2.2.a. Segmentation de l'IRM

L'IRM a été segmenté par la méthode développée dans notre groupe (voir §I.1.3.1.b), en les mêmes structures que le fantôme des données simulées.

III.1.2.2.b. Recalage PET et IRM

Un recalage rigide par maximisation de l'information mutuelle a été effectué par une méthode développée dans notre institut, nommée AimsMIRegister [291].

III.1.2.2.c. Correction de l'EVP

La correction du volume partiel a été effectuée par GTM20 (fournissant également la variance due au bruit et la valeur de la correction de l'EVP appliquée pour chaque frame de chaque TTAC), la PSF ayant été déterminée par la méthode indiquée en III.1.1.3.c.

III.2. Validation sur les différentes données

III.2.1. Facteurs de mérite

Pour les tests d'amélioration de la méthode, les résultats étaient comparés en termes de nombre de convergences et d'allure de la fonction d'entrée estimée, rapides à calculer et donnant une idée grossière de la rapidité et de la qualité de la méthode. Pour une validation plus approfondie, des facteurs de mérite plus précis ont été étudiés. Il s'agit de facteurs de mérite concernant la forme de la fonction d'entrée et d'un facteur de mérite concernant le cMRGlu. En effet, l'estimation du cMRGlu

est une des applications principales de l'estimation de la fonction d'entrée pour le ^{18}F -FDG.

III.2.1.1. Facteurs de mérite de la forme de la fonction d'entrée

Les deux facteurs de mérite utilisés pour évaluer la forme de la fonction d'entrée : l'erreur relative sur l'aire sous la courbe (RAUC pour "Relative error on the Area Under the Curve") et l'aire relative entre les courbes (RABC pour "Relative error on the Area Between the Curves") :

$$RAUC = \frac{AUC - AUC_{ref}}{AUC_{ref}}; \quad (\text{III.1})$$

$$RABC = \frac{ABC}{AUC_{ref}}; \quad (\text{III.2})$$

où AUC est l'aire sous la courbe estimée, AUC_{ref} est l'aire sous la courbe de référence (celle donnée en entrée de la simulation pour les données simulées et les prélèvements artériels pour les données réelles) et ABC est l'aire absolue entre ces deux courbes. Ces facteurs de mérite ont été calculés sur l'intervalle 0 – 60 min ("total") et sur les trois intervalles correspondant aux trois parties de la fonction d'entrée : pic (0 – 2 min, "pic"), extraction du traceur par les organes (2 – 10 min, "extrac") et élimination (10 – 60 min, "élim").

III.2.1.2. Facteur de mérite pour le cMRGlu

La facteur de mérite RcMRGlu (pour "relative error on cMRGlu") est défini comme la moyenne de l'erreur sur le cMRGlu relative au cMRGlu de référence sur toutes les n structures utilisées par IM-SIME (le cervelet, les structures droite et gauche des noyaux gris suivants : caudé, putamen, globus pallidus, thalamus et striatum ventral, ainsi que les structures droites et gauches des matières blanche et grise) :

$$RcMRGlu = \frac{1}{n} \sum_{r=1}^n \frac{|cMRGlu_r - cMRGlu_{ref,r}|}{cMRGlu_{ref,r}} \quad (\text{III.3})$$

avec $n = 15$.

Même si l'estimation de la fonction d'entrée par SIME et IM-SIME produit également une estimation des paramètres pharmacocinétiques des organes, ce qui permet théoriquement un calcul direct du cMRGlu par l'éq. I.29, cette estimation est peu précise. Cela a été montré dans [202] pour SIME et nous l'avons également constaté pour IM-SIME. Les valeurs de cMRGlu ont donc été calculées en utilisant la méthode de Patlak (voir §I.2.2.8.b), qui fournit K_i , puis en utilisant l'éq. I.30 qui fournit le cMRGlu à partir de K_i . Le calcul du cMRGlu par l'éq. I.30 nécessite également la concentration de glucose froid C_{pf} chez le patient ainsi que la lumped constant LC . Cependant, comme le facteur de mérite étudié, RcMRGlu, est un ratio de valeurs de cMRGlu et que C_{pf} et LC n'interviennent dans le calcul du cMRGlu par l'éq. I.30

que comme des facteurs multiplicatifs, on peut prendre des valeurs arbitraires pour C_{pf} et LC . La méthode de Patlak n'est théoriquement valable que pour des traceurs pour lesquels $k_4 = 0$, mais elle est très fréquemment utilisée pour le ^{18}F -FDG, pour lequel la valeur de k_4 est faible. Le calcul du cMRGlu par la méthode qui vient d'être décrite a été effectuée au moyen du module "Kinetic" du logiciel PMOD, largement utilisé dans le domaine [292].

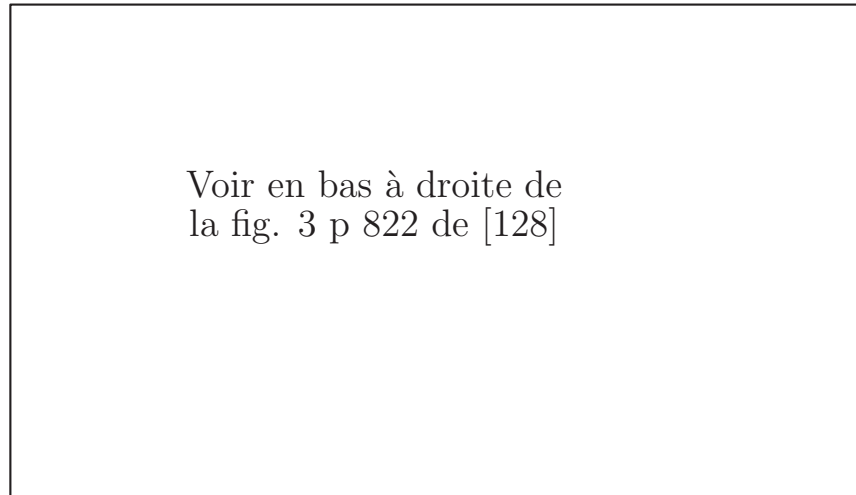
Pour les données réelles, les valeurs des $\text{cMRGlu}_{ref,r}$ ont été obtenues à partir de la fonction d'entrée de référence (prélèvements sanguins) et des TTACs extraites des images PET reconstruites, comme c'est l'usage [69, 70, 202, 224]. Par cohérence, la même méthode de calcul des $\text{cMRGlu}_{ref,r}$ a été utilisée pour les simulations : les TTACs utilisées ont été les TTACs simulées.

III.2.2. Implémentation de SIME

L'utilisation de données simulées pour la validation de la méthode permet de comparer les résultats de IM-SIME à la "vérité" : la fonction d'entrée fournie en entrée des simulations. Il est également intéressant de comparer les résultats de SIME avec cette vérité, afin de pouvoir ensuite comparer la qualité des résultats de SIME et IM-SIME et voir si et en quoi IM-SIME améliore réellement SIME. Pour cela, nous avons également implémenté SIME en C++. Nous avons essayé de reproduire la version de SIME la plus complète et la plus aboutie à partir des articles originaux [115, 202, 257]. Pour valider notre implémentation, nous avons essayé de reproduire les résultats du premier article [115], qui utilise des données simulées. Cependant, de nombreuses informations étaient manquantes dans cet article. En particulier, la nature exacte du minimiseur utilisé, ses paramètres (comme le critère pour considérer que le minimiseur a réussi une minimisation), les bornes des paramètres à estimer (fonction d'entrée et organes), l'initialisation de ces paramètres... Le délai τ semble ne pas être simulé ni estimé. Malgré nos essais pour tenter de retrouver tous ces paramètres, nous ne sommes pas parvenus aux mêmes résultats que ceux publiés dans l'article (l'auteur a été contacté mais n'a pas répondu). Nous avons donc implémenté SIME de la manière qui nous a semblé la plus cohérente dans le but de la comparer avec IM-SIME. Notre implémentation consiste en une estimation semblable à IM-SIME mais avec un unique run réussi, le résultat de ce run étant choisi comme résultat pour SIME.

Pour les images simulées, les TTACs fournies en entrée de SIME sont les TTACs correspondant au cervelet et aux structures droite et gauche de la matière blanche et de la matière grise. Ce sont les TTACs des plus grosses structures du cerveau qu'on peut supposer homogènes. Pour les cinétiques simples bruitées, on fournit toutes les 16 TTACs du jeu de cinétiques. Les jeux de trois TTACs sont ensuite construits et triés comme dans IM-SIME. Puis l'estimation s'arrête dès qu'un run réussit et la fonction d'entrée finale de SIME est la fonction d'entrée estimée par ce run. Les résultats obtenus par notre implémentation de SIME sont comparables à ceux présentés dans [128] pour des données ^{18}F -FDG, ce qui justifie la pertinence de notre implémentation (la fonction d'entrée estimée dans [128] avec SIME pour un sujet réel

Figure III.9 – Résultat de l'article d'Ogden et al. [128] pour l'estimation de la fonction d'entrée pour un examen réel cerveau homme au ^{18}F -FDG par la méthode SIME (en pointillés). Source : [128]



Voir en bas à droite de
la fig. 3 p 822 de [128]

est montrée en fig. III.9; elle est à comparer avec nos estimations SIME sur sujets réels montrées en fig. III.16).

III.2.3. Cinétiques simples : étude de la sensibilité de IM-SIME au bruit et comparaison de méthodes

Les cinétiques simples ont été utilisées pour étudier le comportement de IM-SIME face au bruit et pour effectuer des tests d'amélioration de la méthode, dont certains sont présentés au chapitre II.

Nous présentons ici des résultats sur le comportement face au bruit ainsi que des comparaisons entre IM-SIME et des méthodes proposées auparavant (SIME, avec et sans prélèvement sanguin).

Pour produire ces résultats, chacun des 96 jeux de cinétiques a été utilisé à tour de rôle comme donnée d'entrée de IM-SIME. Une fonction d'entrée estimée a été produite par IM-SIME à chaque fois. Cette étude a été faite lors des recherches sur le nombre d'organes par jeu à utiliser dans IM-SIME; elle est effectuée avec $nOPJ = 3$ à 8 (schéma de base, voir II.4.3.1), avec un seul run par jeu et avec un prélèvement à 70 min.

III.2.3.1. Exemples de fonctions d'entrée estimées

Nous montrons en fig. III.10 un échantillon des résultats obtenus par IM-SIME sur les 96 jeux : le résultat sur le jeu le moins bruité (bruit quasi nul), le résultat sur le jeu le bruité (16% de bruit), et le résultat sur le jeu le moins bien estimé en termes de $|\text{RAUC}|$, correspondant à 8% de bruit. On voit que l'estimation est parfaite sans bruit, et que ce n'est pas forcément le jeu le plus bruité qui fournit la moins bonne

estimation. La queue de la courbe est souvent la partie la mieux estimée, au moins en partie grâce au prélèvement fourni (elle peut en effet être très fausse lorsqu'on ne fournit pas de prélèvement).

III.2.3.2. RAUC

Au moyen des cinétiques simples bruitées, nous avons étudié l'influence de l'augmentation du niveau de bruit sur le comportement de la méthode, à travers la valeur absolue du facteur de mérite RAUC calculé sur l'intervalle $[0; 70]$ min.

Nous avons également comparé IM-SIME à SIME. Les résultats de SIME étant très variables, nous avons effectué 100 estimations SIME et avons pris la moyenne des paramètres (notation : SIME_100).

Nous avons de plus observé l'impact sur $|\text{RAUC}|$ de la levée de l'indétermination via la fixation des fractions vasculaires au lieu de l'utilisation d'un prélèvement sanguin.

Résultats et discussion

Les résultats sont montrés en fig. III.11.

Sensibilité de IM-SIME au bruit

Concernant IM-SIME avec un prélèvement (losanges bleus sur la fig. III.11a), on n'observe pas de dépendance très marquée de la valeur absolue de RAUC au bruit. Il est difficile de comparer ces niveaux de bruit simulés avec le bruit de données réelles, du fait entre autres de la présence d'EVP dans les données réelles. Cependant, lorsqu'on compare les TTACs extraites des données réelles (après correction du volume partiel) aux cinétiques bruitées simulées, on observe que les cinétiques dont les TTACs réelles ont l'allure la plus proche sont celles simulées avec 5% de bruit. Pour ces cinétiques avec 5% de bruit, on obtient une $|\text{RAUC}|$ de moins de 20%. Cette valeur est élevée par rapport à la littérature, où on trouve des $|\text{RAUC}|$ inférieures ou égales à 10% [138, 183, 224]. Mais, encore une fois, il est difficile de comparer ces données simulées à des données réelles; elles permettent essentiellement d'étudier le comportement de la méthode face à l'augmentation du niveau de bruit.

Comparaison de méthodes

Avec ces données simulées simples, nous avons également pu comparer les résultats de SIME et de IM-SIME (fig. III.11 a). SIME ne se montre pas beaucoup plus sensible au bruit que IM-SIME. En revanche, si elle fournit parfois de très bons résultats en termes de $|\text{RAUC}|$ ($|\text{RAUC}|$ proche de 0), elle en fournit parfois également de très mauvais (comme les deux points en dehors du graphique). SIME fournit ainsi des résultats beaucoup plus variables que IM-SIME (carré du coefficient de corrélation linéaire R^2 entre $|\text{RAUC}|$ et le bruit cinq fois moindre pour SIME que pour IM-SIME).

En comparant les fig. III.11a et III.11b, on remarque que la fixation des fractions vasculaires au lieu de l'utilisation d'un prélèvement sanguin rend SIME et IM-SIME

Figure III.10 – Résultat pour le jeu le moins bruité (<1% de bruit), en haut, le jeu le plus bruité (16% de bruit), en bas, et le jeu le moins bien estimé en termes de |RAUC| (8% de bruit), au milieu. En noir, la fonction d'entrée de référence (donnée en entrée de la simulation); en rouge, la fonction d'entrée estimée. À gauche, échelle de temps linéaire; à droite, échelle de temps logarithmique, afin de mieux voir le pic.

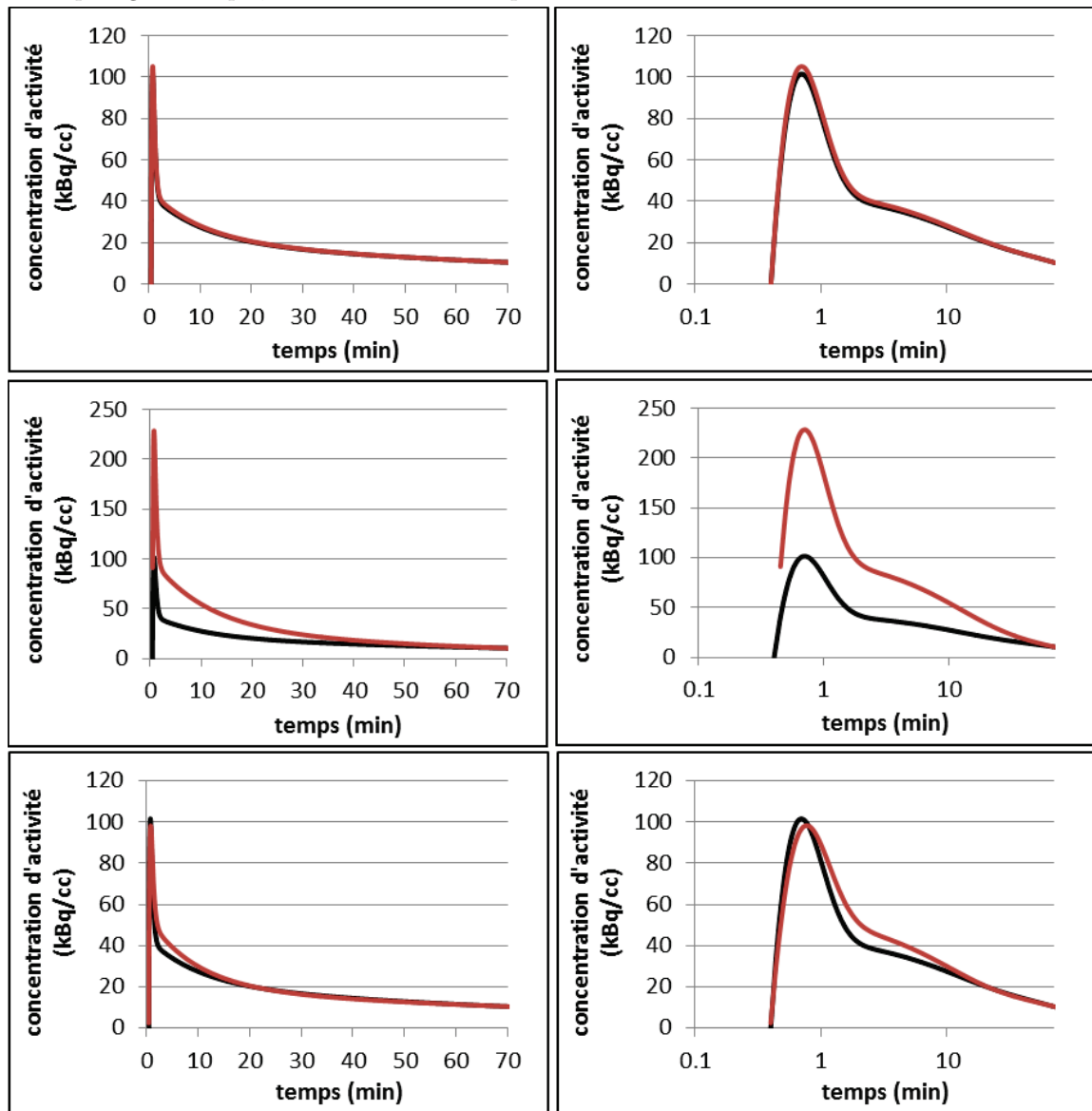
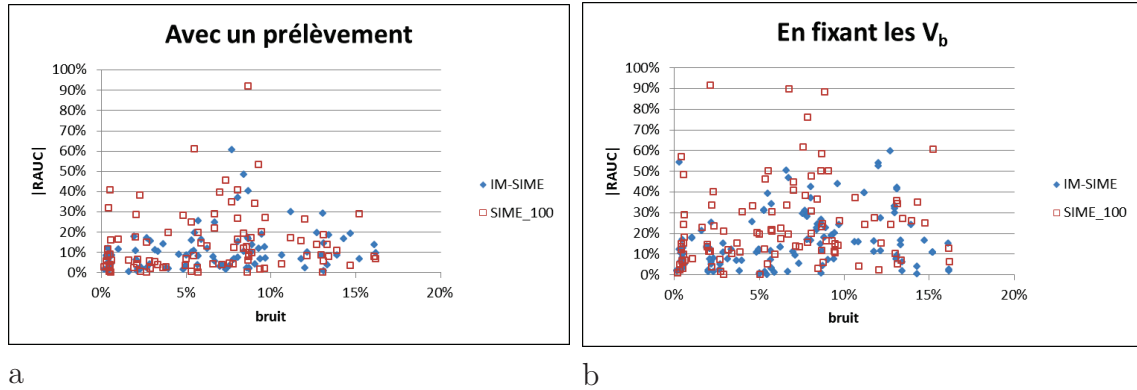


Figure III.11 – $|RAUC|$ pour SIME_100 et IM-SIME en utilisant un prélèvement sanguin (a) ou en fixant les fraction vasculaires (b), pour différents niveaux de bruit. Un point correspond au résultat sur un jeu de TTACs bruitées. Sur la figure a, deux points n'ont pas été représentés pour SIME car ils sortaient du graphique ((5%;339%) et (14%;258%)).



beaucoup moins fiables : certaines estimations donnent de bons résultats ($|RAUC|$ proche de 0), mais beaucoup plus d'estimations produisent des $|RAUC|$ entre 20% et 30% pour IM-SIME. On remarque ici encore que SIME a des résultats plus variables que IM-SIME (R^2 quatre fois moindre pour SIME que pour IM-SIME).

On note également une dépendance des résultats de IM-SIME au bruit pour ces estimations sans prélèvement, avec une augmentation de 20% à 60% (en valeur absolue) des valeurs maximales de $|RAUC|$ pour IM-SIME lorsque le bruit varie de 0% à 16% (exception faite d'un point correspondant à un bruit très faible mais à une $|RAUC|$ de 54%).

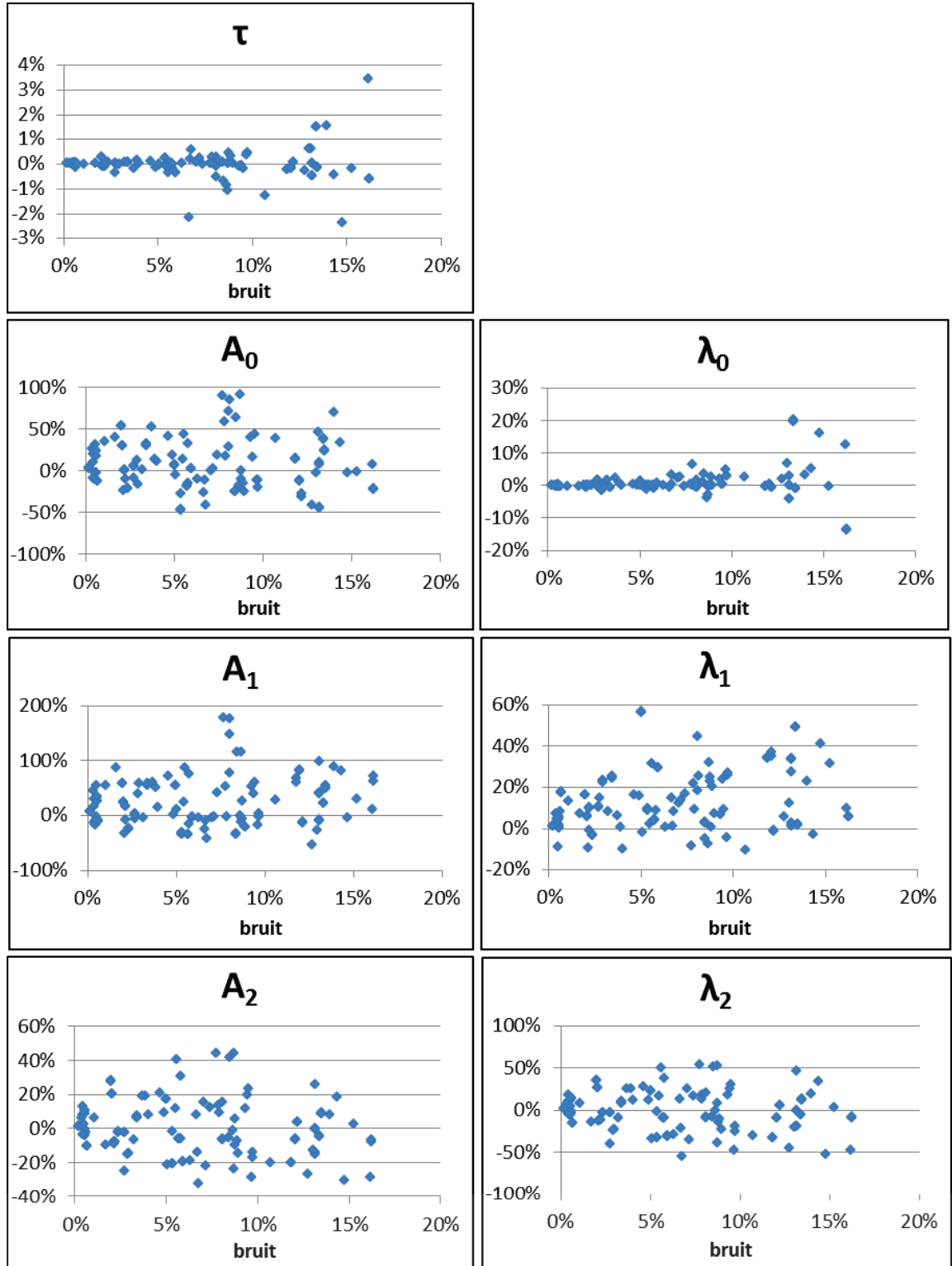
III.2.3.3. Variation des valeurs des paramètres estimés en présence de bruit

Pour tâcher de mieux comprendre l'effet du bruit sur IM-SIME, on s'intéresse ensuite à l'effet de l'augmentation du bruit sur les valeurs des paramètres de la fonction d'entrée estimés par IM-SIME. Pour cela, on reprend les estimations effectuées avec IM-SIME (à l'aide d'un prélèvement) déjà été utilisées dans la fig. III.11a, mais on s'intéresse cette fois-ci aux valeurs des paramètres à la fin de la première itération (afin qu'aucun paramètre en soit encore fixé). On trace alors les graphiques de ces valeurs estimées de chaque paramètre en fonction du niveau de bruit dans le jeu de cinétiques.

Résultats et discussion

Les résultats sont présentés en fig. III.12. Les observations sont différentes selon les paramètres. Pour A_0 , A_1 , A_2 , λ_1 et λ_2 , on n'observe pas de tendance nette d'évolution de l'erreur sur l'estimation des paramètres estimés en fonction du bruit. On note tout de même que pour les bruits les plus faibles (0% à 3% environ), l'erreur reste contenue dans un intervalle plus restreint que pour le reste de la courbe.

Figure III.12 – Erreurs relatives sur les estimations des valeurs des paramètres de la fonction d'entrée ($\frac{p_{estim}-p_{ref}}{p_{ref}}$) en fonction du bruit dans le jeu de cinétiques. Un point correspond au résultat sur un jeu de TTACs bruitées.



En ce qui concerne τ et λ_0 , on observe une nette augmentation de l'erreur avec le bruit. Pour τ , cette erreur reste très faible (inférieure à 4% en valeur absolue). Il est à noter que pour ces estimations, la valeur approximative de τ fournie en entrée à IM-SIME (cf §II.2.4.1.a) correspondait à sa vraie valeur. On observe cependant que τ est toujours bien estimé, même lorsqu'on effectue des estimations avec des valeurs "vraies" de τ raisonnablement différentes de la valeur approximative fournie en entrée. Pour λ_0 , l'impact de l'erreur a été discuté en II.3.3.1.b.

L'estimation est non biaisée pour 4 paramètres : la moyenne des erreurs est inférieure à 1% pour τ , λ_0 , A_2 et λ_2 . Pour A_0 , la moyenne est à 8%, tandis que pour A_1 et λ_1 elle est respectivement de 23% et de 12%. Ces trois paramètres sont donc en moyenne un peu surestimés. Ceci n'est pas dû à quelques valeurs aberrantes car les médianes des erreurs pour ces trois paramètres sont respectivement de 4%, 15% et 8%. Ces trois paramètres correspondent à la hauteur du pic et à l'intervalle d'extraction par les organes. On remarque sur les deux jeux de données bruitées de la fig. III.10 (deuxième et troisième jeu) qu'effectivement la courbe est surestimée sur l'intervalle d'extraction par les organes pour les deux jeux (A_1 et λ_1 , correspondant à cet intervalle, sont les paramètres les plus biaisés) et que la hauteur du pic est surestimée pour un jeu (hauteur fournie par A_0).

III.2.3.4. Conclusion

L'étude de $|\text{RAUC}|$ pour les cinétiques bruitées nous permet de conclure que IM-SIME est relativement peu sensible à l'augmentation du niveau de bruit. L'étude sur les paramètres le confirme. Elle montre aussi que l'estimation des paramètres (lors de la première itération) est assez peu biaisée, les paramètres les plus biaisés correspondant à la hauteur du pic et à l'intervalle d'extraction par les organes. L'étude de $|\text{RAUC}|$ montre aussi une meilleure performance de IM-SIME que de SIME (variabilité moindre) et conforte notre choix d'utiliser un prélèvement sanguin durant l'estimation.

Remarque : Nous avons étudié ici la variabilité des méthodes d'estimation en comparant leurs résultats sur différents jeux de cinétiques simulés avec la même fonction d'entrée. Dans la suite (§III.2.4.2) nous étudierons leur variabilité en lançant plusieurs fois la même estimation sur un même jeu de cinétiques (extrait d'une image simulée) et en comparant les résultats de ces estimations.

Il est important de noter que ce modèle de cinétiques bruitées est très simplifié, d'autant plus que les cinétiques sont simulées avec le même modèle de bruit que celui qui est ensuite utilisé pour calculer leur niveau de bruit, fourni en entrée de IM-SIME. Une modélisation plus réaliste est donc désirable : c'est ce que nous avons fait avec les simulations d'images.

III.2.4. Images simulées avec ASIM et reconstruites analytiquement

Différentes TTACs extraites d'images simulées et reconstruites analytiquement ont été étudiées, depuis des cas simples jusqu'à des cas plus compliqués destinés à tester la robustesse de la méthode. Les résultats pour les facteurs de mérite définis en III.2.1 sont donnés dans le tableau III.1.

Les écarts-types de RAUC et RABC ont été supposés par simplicité égaux quelles que soit les TTACs utilisées à ceux mesurés pour les données de référence (voir §III.2.4.2). Deux valeurs de RAUC (resp. RABC) ont été par conséquent comparées en termes de différence des deux valeurs divisée par l'écart-type (SD pour "standard deviation") correspondant. Le test de Student bilatéral avec des valeurs appariées a été utilisé pour déterminer si les écarts sont significatifs.

III.2.4.1. Données "de référence"

Les TTACs les plus simples, appelées dans la suite "données de référence", sont extraites d'une image simulée avec la fonction d'entrée paramétrique (la plus simple, telle que le modèle) et le découpage temporel réel. Il s'agit de la première des images simulées avec ASIM énumérées dans III.1.1.3.b. La segmentation de l'IRM et le recalage sont effectués de manière parfaite, comme indiqué en III.1.1.3.c. Les valeurs de la PSF utilisées dans GTM20 sont celles qui ont été déterminées de la manière détaillée en III.1.1.3.c.

La fig. III.13 montre le résultat d'une estimation de la fonction d'entrée par IM-SIME avec les données de référence. On observe une estimation de bonne qualité, surtout au niveau de la queue de la fonction d'entrée. Les facteurs de mérite, donnés à la première ligne du tableau III.1 (présentant les résultats sous la forme $\text{moyenne} \pm \text{SD}$ sur 25 estimations, voir §III.2.4.2), sont également bons pour la queue (élimination du traceur), ce qui entraîne de bonnes valeurs pour l'intervalle total.

III.2.4.2. Comparaison avec SIME et sensibilité à l'initialisation

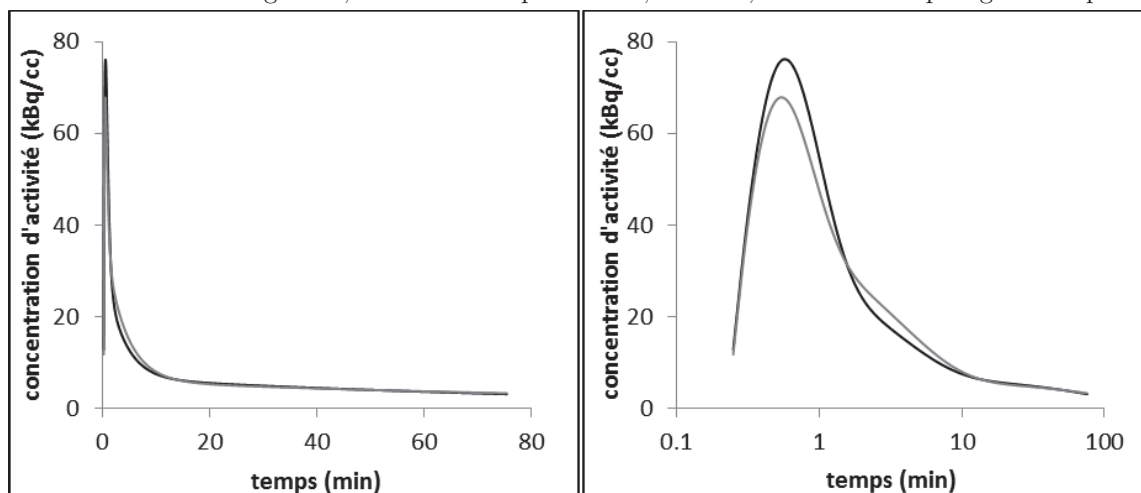
Nous avons effectué 25 estimations IM-SIME et 25 estimations SIME sur les données de référence. Ces estimations diffèrent uniquement par les valeurs initiales des paramètres. Comme les deux méthodes sont déterministes excepté pour l'initialisation, ceci permet de comparer la sensibilité à l'initialisation des deux méthodes.

Les fonctions d'entrée obtenues sont présentées en fig. III.14. On observe sur le graphique que la variabilité des résultats de IM-SIME est bien plus faible que celle de SIME. De plus, SIME sous-estime beaucoup le pic de la fonction d'entrée, tandis que IM-SIME sous-estime légèrement le pic et surestime la fonction d'entrée dans l'intervalle correspondant à l'extraction par les organes. Les intervalles sur lesquels la courbe est la moins bien estimée sont donc les mêmes que pour les cinétiques simples simulées. En revanche, si A_1 est systématiquement sur-estimé, λ_1 est systématiquement sous-estimé et A_0 est sous-estimé dans les 2/3 des cas. λ_0 est systématiquement

Tableau III.1 – Simulations ASIM reconstruites analytiquement. Résultats de l'estimation de la fonction d'entrée en termes de RAUC, RABC et RcMRGlu, pour les intervalles de temps total (tot.), l'intervalle du pic, l'intervalle correspondant à l'extraction par les organes (extrac.) et l'intervalle correspondant à l'élimination du traceur (élim.). "déc. temp. serré" signifie "découpage temporel serré".

		RAUC				RABC				RcMRGlu
type d'erreur	config.	tot.	pic	extrac.	élim.	tot.	pic	extrac.	élim.	
Données de réf. (moy.±SD)	IM-SIME	0.7% ±0.6%	-8.2% ±2.4%	13.3% ±1.7%	-1.4% ±0.6%	6.3% ±0.7%	9.5% ±2.4%	13.3% ±1.7%	2.3% ±0.3%	4.4% ±1.3%
	SIME	-5.5% ±11.4%	-49.1% ±11.1%	-4.1% ±18.7%	8.6% ±8.6%	20.5% ±3.2%	49.1% ±11.1%	20.9% ±6.8%	10.8% ±7.1%	28.3% ±11.6%
IM-SIME	déc. temp. serré	-5.5%	-21.6%	-7.2%	0.6%	6.6%	21.6%	8.1%	0.9%	0.86%
Type de FE	FE réaliste, sans rebond	-1.2%	2.8%	10.0%	-5.4%	9.7%	23.7%	14.1%	5.6%	4.7%
IM-SIME	FE réelle, avec rebond	-15.9%	-16.8%	-24.1%	-13.4%	16.6%	22.1%	24.1%	13.4%	4.0%
segmentation	2%	-4.2%	-25.8%	5.1%	-0.7%	7.3%	25.8%	5.8%	1.7%	3.6%
	6%	-5.2%	-25.4%	3.0%	-1.7%	7.1%	25.5%	4.0%	2.2%	4.7%
	12%	-4.6%	-23.4%	2.6%	-1.1%	6.4%	23.6%	3.6%	1.7%	4.7%
	réelle	-25.2%	-41.7%	-43.7%	-12.1%	25.8%	41.7%	43.7%	13.2%	4.9%
recalage	invisible	2.6%	-8.8%	18.9%	-0.1%	7.6%	10.4%	18.9%	2.1%	3.5%
	visible	1.4%	-10.7%	16.3%	-0.4%	7.4%	11.4%	16.3%	2.4%	4.2%
	grande	-2.4%	-26.0%	11.8%	-0.1%	9.3%	26.0%	11.8%	2.7%	7.4%
	réel	1.5%	-12.2%	17.6%	-0.4%	7.9%	13.6%	17.6%	2.0%	3.5%
EVP	cinétiques moy.	-3.5%	-32.0%	14.7%	-1.3%	11.2%	32.2%	14.7%	2.6%	4.3%
	PSF sous-estim.	-1.1%	-12.0%	7.6%	-1.0%	5.4%	12.6%	7.7%	2.0%	4.1%
	PSF sur-estim.	-2.2%	-18.6%	10.6%	-1.9%	7.6%	18.8%	10.6%	2.6%	5.4%
prélèvements IM-SIME		10.2%	0.9%	24.6%	7.6%	11.1%	5.3%	24.6%	7.6%	14.2%

Figure III.13 – Résultat de l'estimation de la fonction d'entrée avec les données de référence. En noir, la fonction d'entrée de référence (donnée en entrée de la simulation) ; en gris, la fonction d'entrée estimée. À gauche, échelle de temps linéaire ; à droite, échelle de temps logarithmique.



sur-estimé.

Ces estimations permettent de plus de comparer SIME et IM-SIME avec les facteurs de mérite sous la forme (moyenne \pm écart-type) (cf tableau III.1), ce qui est plus pertinent qu'une seule estimation particulièrement dans le cas de la méthode SIME, dont on a vu qu'elle fournit des résultats beaucoup plus variables que IM-SIME. Tous les facteurs de mérite sur la forme de la fonction d'entrée sont plus proche de 0 de manière significative en utilisant IM-SIME qu'en utilisant SIME ($p < 10^{-5}$), sauf pour RAUC pour l'intervalle correspondant à l'extraction par les organes. Les écarts-types des facteurs de mérite sur la forme de la fonction d'entrée sont d'un ordre de grandeur plus petits pour IM-SIME que pour SIME.

RCMRglu est significativement plus bas ($p < 10^{-16}$) en utilisant IM-SIME qu'en utilisant SIME.

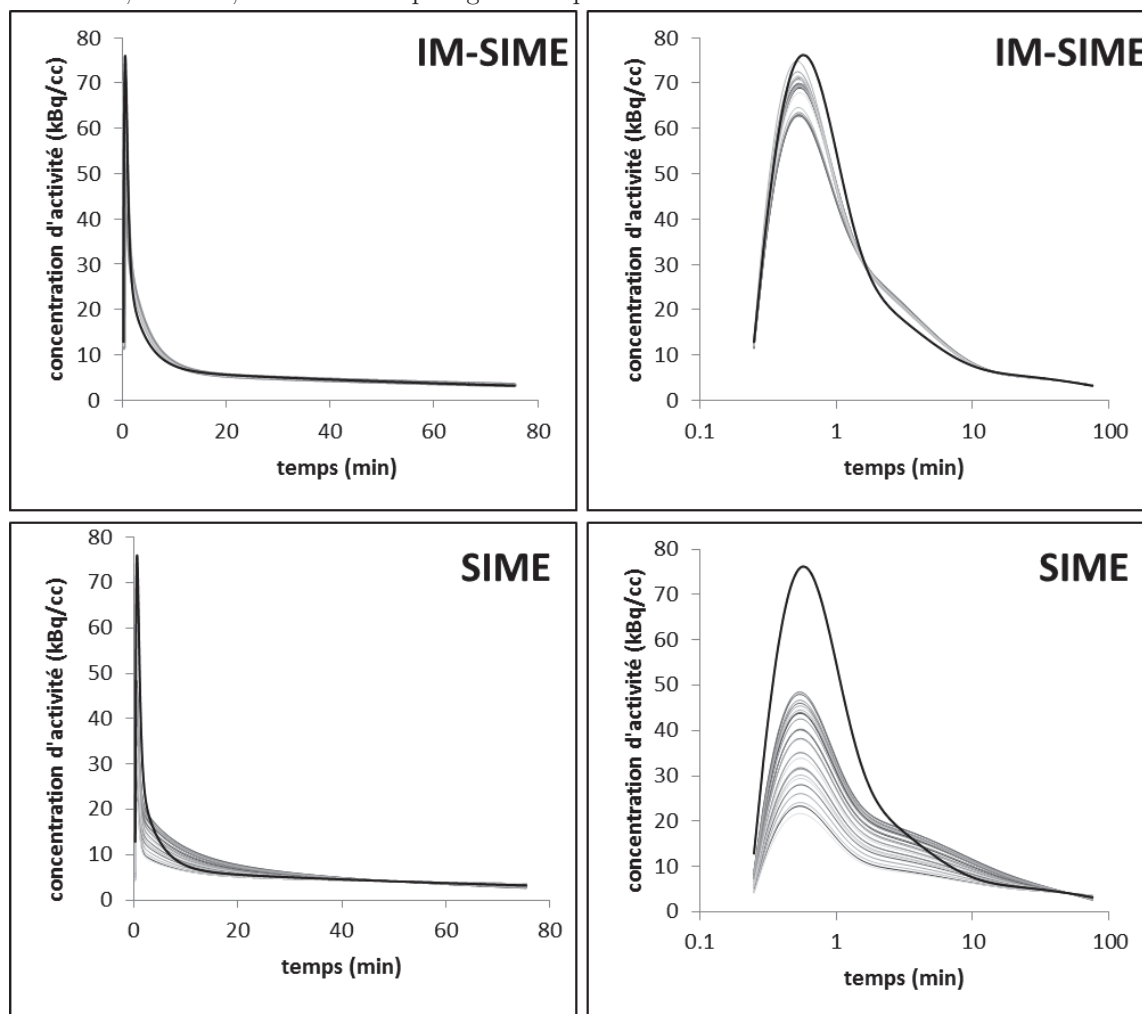
Ainsi, IM-SIME réduit la sensibilité à l'initialisation et accroît la précision de l'estimation. Le pic est cependant souvent sous-estimé, bien que moins qu'avec SIME.

Vu les résultats, dans la suite nous avons seulement effectué des estimations avec IM-SIME (sauf pour les données réelles, voir §III.2.8.1). Nous avons de plus effectué dans la suite une seule estimation IM-SIME par jeu de TTACs testé (sauf quand précisé), pour des raisons de temps. Les écart-types faibles sur les données simulées et la cohérence des résultats sur des TTACs proches (différant par exemple seulement par le type de reconstruction) nous ont confortés dans la pertinence de ce choix.

III.2.4.3. Utilité d'un découpage temporel serré

Les TTACs utilisées dans cette section sont les mêmes que les données de référence, sauf que le découpage temporel utilisé est le découpage temporel serré (on utilise alors la deuxième des images simulées avec ASIM énumérées dans III.1.1.3.b). Le but de

Figure III.14 – Résultats de l'estimation de la fonction d'entrée avec les données de référence pour IM-SIME (en haut) et SIME (en bas). En noir, la fonction d'entrée de référence (donnée en entrée de la simulation) ; en gris, les fonctions d'entrée estimées. À gauche, échelle de temps linéaire ; à droite, échelle de temps logarithmique.



cette étude est de déterminer si un découpage temporel serré permet une meilleure estimation du pic.

D'après les résultats montrés dans le tableau III.1, l'utilisation du découpage temporel serré semble au contraire dégrader l'estimation du pic, mais améliorer la qualité de la fonction d'entrée estimée dans les intervalles d'extraction et d'élimination du traceur et réduire le RcMRGlu.

La dégradation du pic est peut-être due à un bruit plus important dans des frames plus courtes. Quant à l'amélioration du RcMRGlu, elle repose peut-être sur le fait que les frames de la queue de la FE étaient plus nombreuses qu'avec le découpage temporel réel et assez longues pour assurer un niveau de bruit faible – or pour le ^{18}F -FDG, comme pour tous les traceurs dont la fonction d'entrée décroît lentement, le calcul du cMRGlu par la méthode de Patlak dépend essentiellement de l'aire sous la queue de la courbe. L'aire sous le pic est en effet alors négligeable par rapport à l'aire sous la queue de la courbe - de plus, la méthode de Patlak n'utilise pas les premières frames pour le calcul du cMRGlu.

Remarque : Lorsqu'on compare des résultats en termes de RAUC, il est ainsi important de bien les comparer sur le même intervalle. La queue de la courbe étant généralement la mieux estimée, plus l'intervalle est long, plus le RAUC est faible. Le premier article sur SIME [115] présentait en particulier des AUC calculées sur 120 min. Nous présentons des résultats sur 60 ou 70 min, durée des examens réels. Ceci peut expliquer en partie les meilleurs résultats obtenus pour SIME dans [115] par rapport à ceux présentés ici (mais lorsque nous avons comparé les résultats de nos essais d'implémentation de SIME avec les résultats de cet article, nous l'avons bien fait sur le même intervalle de 120 min).

III.2.4.4. Étude de la robustesse de la méthode

La robustesse de IM-SIME a ensuite été étudiée vis-à-vis de différentes sources de perturbation potentielles dans les TTACs. Nous avons étudié indépendamment chaque source de perturbation, en partant des données de référence et en introduisant à chaque fois une seule source de perturbation. Les résultats des estimations à partir des TTACs perturbées sont comparés aux résultats pour les données de référence. Les perturbations étudiées sont :

- a) une fonction d'entrée non comme le modèle ;
- b) des erreurs dans la segmentation de l'IRM ;
- c) des erreurs dans le recalage IRM-TEP ;
- d) des erreurs dans la correction de l'EVP ;
- e) des erreurs dans la valeur du prélèvement sanguin fourni en entrée de IM-SIME.

III.2.4.4.a. Impact d'une fonction d'entrée non comme le modèle

TTACs étudiées

Pour cette étude, des estimations ont été effectuées à partir de TTACs extraites d'images simulées avec des fonctions d'entrée de complexité croissante, remplaçant la fonction d'entrée paramétrique des données de référence : d'abord avec la fonction d'entrée réaliste sans rebond, puis avec la fonction d'entrée réelle avec rebond (voir §III.1.1.3.a). Comme indiqué ci-dessus, tout le reste de la simulation des TTACs était semblable à la simulation des données de référence. Les images utilisées sont les deux dernières images simulées avec ASIM énumérées dans III.1.1.3.b.

Résultats

Rappel : résultats dans le tableau III.1.

Les RABC obtenus pour la fonction d'entrée réaliste sans rebond sont plus grands que ceux obtenus pour la fonction d'entrée paramétrique, tandis que les RAUC sont comparables. Lorsqu'on utilise la fonction d'entrée réelle avec rebond, les deux facteurs de mérite sur la forme de la fonction d'entrée sont dégradés de manière notable. Aucune différence significative n'a été notée entre les RcMRGlu obtenus avec les trois fonctions d'entrée.

III.2.4.4.b. Impact d'erreurs de segmentation

TTACs étudiées

Pour les données de référence, la segmentation est parfaite : le masque de segmentation est égal au fantôme de labels fourni en entrée de la simulation. Nous avons étudié l'impact de l'introduction d'erreurs de segmentation en changeant, dans le masque de segmentation, le label de patches de 5 à 20 voxels situés le long d'une bordure entre deux structures, comme dans [67]. Trois simulations ont été effectuées avec des niveaux d'erreurs croissants : 2%, 6% et 12% du volume du cerveau.

Nous avons également étudié l'impact de l'utilisation de la méthode de segmentation employée pour les données réelles (voir §III.1.2.2.a).

Résultats

Rappel : résultats dans le tableau III.1.

L'introduction d'erreurs de segmentation artificielles abaisse la qualité de la fonction d'entrée estimée en termes de RAUC pour le pic, ce qui affecte le RAUC total. Les différences de RAUC avec les données de références varient de 6.2 SD à 7.2 SD selon les intervalles. Cependant, l'augmentation du niveau d'erreur n'a pas d'impact visible sur le RAUC. Pour le RABC du pic, des résultats similaires sont obtenus.

Pour la segmentation telle que pour les données réelles, les différences de RAUC et RABC avec les données de référence sont élevées (de 13.7 SD à 42.2 SD). Ceci incite à penser que la segmentation utilisée pour les données réelles introduit des

artefacts perturbant l'estimation de la fonction d'entrée, que nous n'avons pas réussi à modéliser au moyen des patches de voxels.

Le RcMRGlu reste cependant bas dans les quatre cas.

III.2.4.4.c. Impact d'erreurs de recalage

TTACs étudiées

Pour les données de référence, le recalage est parfait : le fichier de recalage est calculé analytiquement. Trois cas d'erreurs de recalage ont été simulés : une translation de 0.25 mm dans les trois directions de l'espace (invisible à un observateur humain), une translation de 1.2125 mm (un demi-voxel) dans les trois directions (visible) et une translation de 2.425 mm (un voxel) dans les trois directions de l'espace ("grande").

Nous avons également étudié l'impact de l'utilisation de la méthode de recalage employée pour les données réelles (voir §III.1.2.2.b).

Résultats

Rappel : résultats dans le tableau III.1.

Erreurs de translation

En termes de RAUC, l'augmentation de l'erreur de recalage s'accompagne d'une dégradation de la fonction d'entrée estimée uniquement pour le pic.

Cependant, en termes de RABC, la dégradation de la fonction d'entrée est visible non seulement pour le pic (différences de RAUC de 0.4 à $7 SD_{pic}$) mais aussi pour l'intervalle total (différences de RABC variant de 1.5 à $4.4 SD_{tot}$). Sur ces deux intervalles, la dégradation est sensiblement plus grande pour la grande erreur de recalage que pour la visible et l'invisible.

Le RcMRGlu augmente uniquement dans le cas de la grande erreur de recalage.

Méthode usuellement employée pour les données réelles

La dégradation de la fonction d'entrée lors de l'utilisation de la méthode de recalage des données réelles est raisonnablement faible sur l'intervalle total, le pic et l'intervalle correspondant à l'extraction par les organes (différences de RABC variant de -0.9 à 2.3 SD). Aucune dégradation n'est notée dans l'intervalle correspondant à l'élimination du traceur. Le RcMRGlu reste bas.

III.2.4.4.d. Impact d'erreurs dans la correction de l'EVP

TTACs étudiées

Sans correction de l'EVP

Une estimation a été effectuée sans correction de volume partiel, en utilisant comme TTACs les cinétiques moyennes dans les ROIs de l'image non corrigée de l'EVP.

Erreurs sur la PSF

Dans le tableau §III.1.1.3.c, on observe des différences de l'ordre de 10% sur les paramètres σ_a et σ_t suivant les méthodes d'estimation de la PSF pour ASIM (A ou B). De plus, la PSF n'est en réalité pas uniforme dans le FOV. Un article [24] montre que les deux composantes de la PSF varient de moins de 20% par rapport aux paramètres au centre du FOV, lorsqu'on reste à moins de 10 cm du centre du FOV (taille d'un cerveau).

Nous avons alors simulé des erreurs de 20% sur les paramètres de la PSF utilisée par GTM20. Deux estimations ont été réalisées : une avec une surestimation de 20% par rapport à la valeur mesurée et une avec une sous-estimation de 20% par rapport à la valeur mesurée.

Résultats

Rappel : résultats dans le tableau III.1.

Sans correction de l'EVP

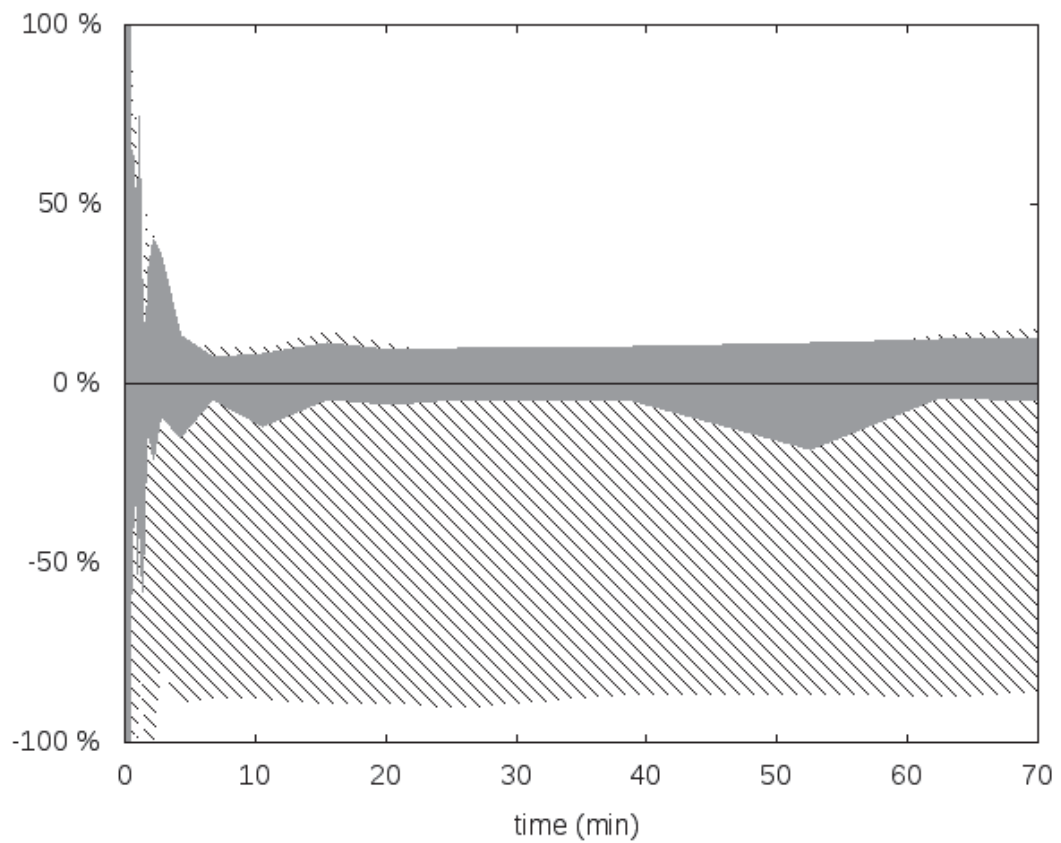
Impact sur les TTACs La fig. III.15 montre les différences relatives entre les TTACs fournies en entrée de IM-SIME (avec et sans correction de l'EVP) et celles injectées dans l'image de labels (les "vraies" TTACs). On observe que la correction de l'EVP réduit considérablement l'erreur commise sur l'estimation des TTACs en sortie de simulation, d'un facteur moyen de 100 pour la matière blanche à la fin de l'acquisition et d'un facteur 16 pour la valeur minimale des TTACs à la fin de l'acquisition.

Impact sur l'estimation de la FE et du cMRGlu Une non-corrrection de l'EVP dégrade la qualité de l'estimation de la FE en termes de RAUC et RABC. La différence de RAUC avec les données de référence est de $9.7 SD_{pic}$ pour le pic et de $7.1 SD_{tot}$ sur l'intervalle total. La différence est de moins d'1 SD pour les autres intervalles. Le RcMRGlu change peu que l'EVP soit corrigé ou pas.

Erreurs sur la PSF

On observe une dégradation globale de fonction d'entrée uniquement lorsque la PSF est sur-estimée. Pour la sous-estimation comme pour la sur-estimation de la PSF, le pic est plus sous-estimé que pour les données de référence (de $1.6 SD_{pic}$ pour la sous-estimation de la PSF et de $4.3 SD_{pic}$ pour la sur-estimation de la PSF, en termes de RAUC). Cependant, la fonction d'entrée est moins sur-estimée que pour les données de référence sur l'intervalle d'extraction par les organes (de $3.6 SD_{extrac.}$ pour la sous-estimation de la PSF et de $1.8 SD_{extrac.}$ pour la sur-estimation de la PSF). Le RcMRGlu reste faible.

Figure III.15 – Différences relatives entre TTACs fournies en entrée de IM-SIME (avec et sans correction de l'EVP) et celles fournies en entrée de la simulation (les "vraies" TTACs), en fonction du temps. La surface entre les valeurs minimale et maximale pour les TTACs de tous les organes est colorée en gris pour les TTACs corrigées du volume partiel. La surface entre les valeurs minimale et maximale pour les TTACs de tous les organes sauf la matière blanche est hachurée pour les TTACs non corrigées de l'EVP (cinétiques moyennes). Pour $t < 2$ min, les différences relatives peuvent atteindre $\pm 300\%$ (en dehors du graphique). Les TTACs de la matière blanche ne sont pas montrées pour les cinétiques non corrigées car elles sortent du graphique (différence relative de 1000% à la fin de l'acquisition).



III.2.4.4.e. Impact d'erreurs sur la mesure de l'activité des prélèvements sanguins utilisés pour l'estimation

TTACs étudiées

Diverses causes d'erreurs sur les prélèvements sanguins sont possibles (voir §I.3.2) ; on peut voir sur la fig. III.16 que les prélèvements pour les quatre sujets réels ne forment pas une courbe lisse. A titre d'exemple, en supposant une approximation linéaire sur la fin de la courbe, l'erreur sur prélèvement à 60 min par rapport à la droite formée par les prélèvements à 50 min et 70 min est dans l'ordre de 12%, 14%, 10% et 7% pour les quatre sujets réels. Nous avons choisi d'étudier l'impact d'une sur-estimation de 10% de la concentration d'activité des prélèvements sanguins utilisés pour l'estimation.

Résultats

Rappel : résultats dans le tableau III.1.

Une sur-estimation de la concentration d'activité des prélèvements dégrade globalement la fonction d'entrée mais améliore l'estimation du pic. Cette amélioration est artificielle : la surestimation de la concentration d'activité des prélèvements rehausse la courbe entière et en particulier le pic, qu'IM-SIME a tendance à sous-estimer. L'impact d'une sur-estimation de la concentration d'activité des prélèvements est plus grand pour l'intervalle d'élimination ($10.8 SD_{elim.}$ en termes de RAUC) que pour l'intervalle d'extraction par les organes ($6.5 SD_{extrac.}$). L'impact est également grand sur le RcMRGlu.

III.2.4.4.f. Discussion et conclusion sur les perturbations

Nous allons essentiellement commenter le comportement de IM-SIME face aux diverses perturbations en termes de cMRGlu, un des buts principaux de l'estimation de la fonction d'entrée avec le ^{18}F -FDG. Différentes causes de perturbations ont été testées pour IM-SIME. La méthode se montre résistante aux différences entre la forme de la fonction d'entrée estimée (paramétrique) et celle de la FE réellement en entrée des simulations en ce qui concerne d'estimation du cMRGlu, malgré une augmentation visible du RABC. Ceci peut être dû au fait que l'erreur dans l'aire sous la courbe au niveau de l'intervalle d'élimination, qui est la partie la mieux estimée, est assez faible – certainement grâce au prélèvement sanguin donné. Un article rapporte ainsi un exemple où une erreur de 23.3% sur la hauteur du pic cause une variation de moins de 0.1% sur l'estimation du cMRGlu [70]. En revanche, une étude avec un autre traceur montre qu'une erreur de 10% sur la hauteur du pic induit une erreur de 10% à 25% sur l'estimation de k_1 (l'erreur est d'autant plus grande que V_b est grand) [293].

L'estimation du cMRGlu par IM-SIME est également robuste aux erreurs de segmentation et de recalage introduites artificiellement, ainsi que vis-à-vis de l'utilisation des mêmes méthodes de segmentation et de recalage que pour les données réelles.

Au sujet de l'EVP, l'absence de correction dégrade les TTACs et l'estimation du pic de la fonction d'entrée, mais pas le RcMRGlu – toujours parce que c'est essentiellement la queue de la fonction d'entrée qui compte pour le calcul du cMRGlu. Cependant, la correction de l'EVP est cruciale pour l'obtention de TTACs précises afin de calculer le cMRGlu et les paramètres d'organes avec une erreur due aux erreurs sur les TTACs la plus faible possible. Pour rappel, le RcMRGlu est calculé en utilisant seulement les TTACs extraites des images TEP reconstruites, c.-à-d. ici non corrigées de l'EVP, et n'est donc pas approprié pour estimer l'impact d'erreurs dans les TTACs sur l'estimation du cMRGlu.

La méthode IM-SIME est résistante à une erreur de 20% sur l'estimation de la PSF, mais la même remarque peut être faite : une erreur sur la PSF induit probablement une erreur de cMRGlu à cause d'une sur-estimation ou d'une sous-estimation des TTACs.

IM-SIME s'avère cependant sensible à une erreur de 10% sur la concentration d'activité des prélèvements sanguins. Cette sensibilité a déjà été mentionnée dans la littérature [128]. L'erreur sur les prélèvements devrait être assez réduite par notre proposition d'utiliser la moyenne de trois prélèvements.

III.2.5. Images simulées avec ASIM et reconstruites itérativement

III.2.5.1. TTACs étudiées

Pour étudier l'impact du type de reconstruction des images sur la qualité de la fonction d'entrée estimée par IM-SIME, nous avons également reconstruit de manière itérative les quatre images simulées avec ASIM (voir III.1.1.3.b), qui avaient été reconstruites de manière analytique pour l'étude de la section précédente (III.2.4). Aucune erreur supplémentaire n'est introduite. Pour la première image, qui a servi à produire les données de référence pour la reconstruction analytique, on étudie également le résultat de IM-SIME sur les TTACs non corrigées de l'EVP (cinétiques moyennes). Ainsi, on peut comparer le résultat de IM-SIME sur ces cinq jeux de TTACs extraits d'images reconstruites de manière itérative aux résultats sur les cinq jeux correspondants extraits des images reconstruites de manière analytique.

III.2.5.2. Résultats

Les facteurs de mérite pour ces estimations sont montrés dans les deux premières parties (ASIM/an. et ASIM/it.) du tableau III.2. La première partie (ASIM/an. : reconstruction analytique) est recopiée du tableau III.1 puisqu'il s'agit des résultats déjà présentés dans la section précédente.

Remarque : le calcul du cMRGlu a échoué pour une structure pour les données de référence ASIM/it. ainsi que pour une structure pour la configuration n° 2 de Gate/an. Les RcMRGlu correspondants ont été calculés à partir des autres structures.

Tableau III.2 – Résultats de IM-SIME pour les deux simulateurs (ASIM et Gate) et les deux méthodes de reconstruction (analytique (an.) et itérative (it.)), avec les différentes images simulées. Résultats de l'estimation de la fonction d'entrée en termes de RAUC, RABC et RcMRGlu, pour les intervalles de temps total (tot.), l'intervalle du pic, l'intervalle correspondant à l'extraction par les organes (extrac.) et l'intervalle correspondant à l'élimination du traceur (élim.). La première section (ASIM/an.) est recopiée du tableau III.1. Pour rappel, les différentes configurations de simulation avec Gate sont décrites en III.1.1.3.b.

simu./ reco.	config.	RAUC				RABC				RcMRGlu
		tot.	pic	extrac.	élim.	tot.	pic	extrac.	élim.	
ASIM/an.	ref	0.7%	-8.2%	13.3%	-1.4%	6.3%	9.5%	13.3%	2.3%	4.4%
		$\pm 0.6\%$	$\pm 2.4\%$	$\pm 1.7\%$	$\pm 0.6\%$	$\pm 0.7\%$	$\pm 2.4\%$	$\pm 1.7\%$	$\pm 0.3\%$	$\pm 1.3\%$
	découpage temporel serré	-5.5%	-21.6%	-7.2%	0.6%	6.6%	21.6%	8.1%	0.9%	0.86%
	FE réaliste, sans rebond	-1.2%	2.8%	10.0%	-5.4%	9.7%	23.7%	14.1%	5.6%	4.7%
	FE réelle, avec rebond	-15.9%	-16.8%	-24.1%	-13.4%	16.6%	22.1%	24.1%	13.4%	4.0%
	cinétiques moy.	-3.5%	-32.0%	14.7%	-1.3%	11.2%	32.2%	14.7%	2.6%	4.3%
ASIM/it.	ref	-10.6%	-31.2%	-8.8%	-4.35%	11.0%	31.9%	8.8%	4.7%	3.0%
	découpage temporel serré	-10.8%	-37.4%	-6.6%	-3.4%	11.1%	37.8%	6.6%	3.8%	2.0%
	FE réaliste, sans rebond	8.2%	28.2%	20.1%	0.7%	9.6%	29.3%	20.1%	2.6%	4.1%
	FE réelle, avec rebond	-17.0%	-11.7%	-26.2%	-15.5%	18.4%	22.0%	26.2%	15.5%	14.5%
	cinétiques moy.	-16.8%	-48.1%	-13.9%	-7.4%	17.2%	48.1%	13.9%	8.2%	7.3%
Gate/an.	n° 1	6.8%	4.3%	22.4%	1.3%	8.6%	13.3%	22.4%	1.4%	3.6%
	n° 2	-4.5%	-16.4%	1.3%	-2.8%	5.5%	16.4%	2.1%	3.2%	1.5%
	n° 3	-22.2%	-51.4%	-30.9%	-13.9%	22.2%	51.4%	30.9%	13.9%	10.1%
	n° 4	-9.6%	-23.1%	-8.1%	-7.4%	10.3%	25.2%	10.5%	7.4%	15.8%
Gate/it.	n° 1	-3.9%	-20.1%	3.9%	-1.5%	5.9%	20.1%	3.9%	1.9%	1.9%
	n° 2	-11.9%	-43.7%	-9.1%	-2.3%	12.1%	44.2%	9.1%	2.5%	4.7%
	n° 3	29.9%	100.8%	51.7%	9.6%	31.0%	100.8%	51.7%	11.2%	15.1%
	n° 4	-0.5%	1.6%	12.9%	-4.8%	9.5%	22.9%	16.3%	5.0%	8.4%

Comparaison des résultats sur les images reconstruites itérativement

On peut comparer les résultats de la deuxième partie du tableau III.2 entre eux (ASIM/it. : simulations ASIM reconstruites de manière itérative) et plus précisément à la première ligne de la deuxième partie, correspondant à la première image simulée (données de référence pour la reconstruction itérative).

On remarque que, comme pour la reconstruction analytique, un découpage temporel serré dégrade l'estimation du pic plutôt que de l'améliorer, mais améliore l'estimation des parties de la courbe correspondant à l'extraction par les organes et à l'élimination, ainsi que le RcMRGlu.

De même, comme pour la reconstruction analytique, la non-corrrection de l'EVP (cinétiques moyennes) dégrade l'estimation de la fonction d'entrée en termes de RAUC et RABC. Contrairement à la reconstruction analytique, le RcMRGlu est également dégradé, d'un facteur 2.

Comme pour la reconstruction analytique, l'utilisation d'une fonction d'entrée réelle avec rebond dégrade l'estimation en termes de RAUC et RABC – sauf pour le pic, qui était déjà mal estimé avec les données de référence. Contrairement à la reconstruction analytique, le RcMRGlu est également dégradé, d'un facteur 5.

Comme pour la reconstruction analytique, la dégradation est moins claire pour la fonction d'entrée réaliste sans rebond. Pour la reconstruction itérative, l'utilisation de cette fonction d'entrée semble dégrader l'estimation sur l'intervalle de l'extraction par les organes mais l'améliorer sur les autres intervalles et ne pas affecter de manière notable le cMRGlu.

On conclut que les résultats sur les données simulées avec ASIM et reconstruites itérativement sont globalement cohérents avec ceux obtenus sur les données reconstruites analytiquement.

Influence du type de reconstruction sur les résultats de IM-SIME

Pour rappel, la reconstruction itérative est la plus utilisée en clinique, il est donc intéressant de l'étudier ; cependant les premières frames courtes sont bruitées et biaisées (cf §I.1.2.3.b), c'est pourquoi nous avons commencé par étudier les images reconstruites de manière analytique, qui ne présentent pas ce problème. Pour étudier si le type de reconstruction influe sur IM-SIME, en particulier pour les premières frames, on peut comparer, pour une simulation donnée, les résultats de IM-SIME selon que l'image a été reconstruite de manière analytique ou itérative, toutes choses égales par ailleurs. Cela revient à comparer, dans le tableau III.2, les lignes de la deuxième partie (ASIM/it.) avec les lignes correspondantes de la première partie (ASIM/an.), par exemple en termes de différence des deux valeurs divisée par l'écart-type (SD) correspondant pour la reconstruction analytique, pour les différents intervalles de temps.

Comme on s'y attend, le pic est notablement moins bien estimé avec la reconstruction itérative, avec des différences de 6.5 à 10.5 SD_{pic} en termes de RAUC et des différences de 2.4 à 9.6 SD_{pic} en termes de RABC – à l'exception de l'estimation

réalisée avec la fonction d'entrée réelle avec rebond, pour laquelle la différence est de $-2.1 SD_{pic}$ en termes de RAUC et de $-0.06 SD_{pic}$ en termes de RABC. La qualité de la fonction d'entrée est cependant dégradée sur l'intervalle total pour cette estimation en utilisant la reconstruction itérative, comme pour toutes les autres estimations (différences de 2.0 à 23.0 SD_{tot} en termes de RAUC et de 2.7 à 8.9 SD_{tot} en termes de RABC), sauf pour la fonction d'entrée réaliste sans rebond en termes de RABC (différence de $-0.1 SD_{tot}$ en termes de RABC, pour une différence de 12.2 SD_{tot} en termes de RAUC). On observe la même tendance pour l'intervalle correspondant à l'élimination que pour l'intervalle total. Pour l'intervalle correspondant à l'extraction par les organes, l'effet de la reconstruction itérative est moins clair.

Le RcMRGlu est dégradé pour la reconstruction itérative par rapport à la reconstruction analytique essentiellement pour la fonction d'entrée réelle avec rebond et les cinétiques moyennes.

On conclut que pour les simulations ASIM, la reconstruction analytique est préférable à la reconstruction itérative pour IM-SIME.

Remarque : Pour les TTACs simulées avec la fonction d'entrée réelle avec rebond (jusqu'ici la configuration la plus complexe et donnant les moins bons résultats avec les TTACs corrigées du volume partiel), nous avons testé si l'utilisation de 3 à 8 organes par jeu (schéma de base, voir §II.4.3.1) permettait une meilleure estimation en termes d'allure de la fonction d'entrée : ce n'a pas été le cas.

III.2.6. Images simulées avec Gate

III.2.6.1. TTACs étudiées

Nous allons à présent étudier les résultats de IM-SIME sur les images simulées avec Gate. Pour rappel (cf §III.1.1.3.b), quatre images ont été simulées avec Gate, afin d'étudier l'impact de plusieurs phénomènes qui ne peuvent pas être simulés avec ASIM. Le traitement des images pour extraire les TTACs est effectué comme pour les données de référence de ASIM (segmentation parfaite, correction du volume partiel), afin d'étudier spécifiquement les particularités des images. Nous allons étudier de front les résultats sur les images reconstruites analytiquement et itérativement. Deux résultats seront comparés au moyen du rapport des valeurs absolues des facteurs de mérite.

III.2.6.2. Résultats

Les résultats en termes de facteurs de mérite sont présentés dans la troisième section du tableau III.2 pour la reconstruction analytique (Gate/an.) et dans la quatrième et dernière pour la reconstruction itérative (Gate/it.).

III.2.6.2.a. Impact de l'atténuation

La différence entre les configurations n° 1 et n° 2 réside uniquement dans le fait que l'atténuation est simulée dans la configuration n° 2 et pas dans la n° 1. La comparaison des résultats de IM-SIME de ces deux configurations permet donc d'étudier l'impact de l'atténuation et de la correction d'atténuation sur la méthode IM-SIME.

Pour la reconstruction analytique, la simulation de l'atténuation n'a pas d'effet clair sur la qualité de l'estimation. Pour la reconstruction itérative, la simulation de l'acquisition dégrade l'estimation (rapports de 1.3 à 3.1 selon les facteurs de mérite). La fonction d'entrée de la simulation avec atténuation est mieux estimée avec la reconstruction analytique qu'avec la simulation itérative (rapports $|it.|/|an.|$ de 2.2 à 7.2 pour tous les facteurs de mérite sauf $RABC_{extrac.}$ et $RABC_{élim.}$, pour lesquels le rapport vaut 0.8).

Pour conclure, IM-SIME avec la reconstruction analytique s'avère plus robuste à la simulation de l'atténuation et obtient de meilleurs résultats en présence d'atténuation qu'avec la reconstruction itérative. Avec la reconstruction analytique, la simulation de l'atténuation n'a pas d'impact notable sur l'estimation.

III.2.6.2.b. Impact de la simulation du parcours du positon, de l'acolinéarité et de la forme de la fonction d'entrée

Tout en simulant l'atténuation, on peut également simuler l'émission du positon, c'est à dire son parcours dans la matière et l'acolinéarité des deux photons émis. C'est ce qui est fait dans les configurations n° 3 et n° 4. Pour obtenir les images les plus réalistes possible, ces configurations sont simulées avec la fonction d'entrée réaliste sans rebond (n° 3) et réelle avec rebond (n° 4).

On observe pour les deux types de reconstruction que l'estimation réussit bien moins bien avec la fonction d'entrée réaliste sans rebond qu'avec la fonction d'entrée réelle avec rebond, sauf en termes de RcMRGlu pour la reconstruction analytique. Nous avons relancé une estimation pour la configuration n° 3 avec la reconstruction analytique, et obtenons un résultat très proche – du reste les résultats sur les deux types de reconstruction sont cohérents. Nous ne sommes pas parvenus à expliquer ce résultat.

Si on compare les résultats des configurations n° 3 et n° 4 à ceux pour la configuration n° 2, on observe bien une dégradation de tous les facteurs de mérite en ce qui concerne la configuration n° 3. En ce qui concerne la configuration n° 4, on observe la même chose pour la reconstruction analytique, mais pour la reconstruction itérative, seuls les facteurs de mérite concernant l'extraction par les organes et l'élimination – et donc le RcMRGlu – sont dégradés.

On peut conclure que l'utilisation d'une image réaliste (simulation du parcours du positon, de l'acolinéarité et fonction d'entrée non telle que le modèle) dégrade le RcMRGlu d'un facteur 1.8 à 10.3 selon la fonction d'entrée et le type de reconstruction utilisés.

III.2.6.2.c. Comparaison avec ASIM

La configuration n° 2 de Gate correspond aux données de référence d'ASIM (simulation de l'atténuation mais pas de l'émission du positon, pas d'erreur introduite). Pour la reconstruction analytique, les résultats en termes de facteurs de mérite sur la forme de la fonction d'entrée sont moins bons pour Gate, sauf en termes de $RABC_{tot}$, RcMRGlu et sur l'intervalle d'extraction par les organes, où Gate obtient de meilleurs résultats.

La configuration n° 4 de Gate est proche de la simulation d'ASIM avec la fonction d'entrée réelle avec rebond (FE réelle avec rebond, pas d'erreur introduite). Pour la simulation analytique, les conclusions sont inversées par rapport à ci-dessus, c'est avec Gate qu'on obtient – de loin – de meilleurs résultats, sauf pour le pic et le RcMRGlu, pour lesquels ASIM obtient de meilleurs résultats.

On s'attendrait à ce que dans les deux cas, les résultats avec ASIM soient meilleurs, car les simulations de TTACs au moyen de Gate sont plus complexes, tant au niveau de la simulation des images que de la reconstruction, incluant notamment une normalisation plus réaliste et un calcul du facteur d'étalonnage. C'est en partie ce qu'on observe pour les données de référence, mais pas pour la simulation avec la fonction d'entrée avec rebond. Cependant, c'est bien le cas pour la simulation avec la fonction d'entrée réaliste sans rebond.

III.2.7. Conclusion sur les images simulées

La correction de l'EVP est bénéfique pour les résultats de IM-SIME. Un découpage temporel serré ne permet pas une meilleure estimation du pic. Pour toutes les images simulées sauf la dernière avec Gate, la reconstruction analytique est préférable pour IM-SIME à la reconstruction itérative, qui dégrade l'estimation du pic. Pour la reconstruction analytique, les résultats sont bons pour les données de référence ASIM ($RAUC_{tot}$ de l'ordre de 1%, RcMRGlu de l'ordre de 4%). La méthode IM-SIME avec la reconstruction analytique se montre résistante en termes de RcMRGlu aux sources de perturbation étudiées avec ASIM (sauf à l'erreur sur les prélèvements sanguins) et n'est pas affectée par la simulation de l'atténuation. L'utilisation d'une fonction d'entrée non telle que le modèle avec une simulation très réaliste de Gate (configurations n° 3 et n° 4 de Gate) dégrade le RcMRGlu, qui est inférieur à 5% pour toutes les simulations reconstruites analytiquement sauf pour ces deux-là.

III.2.8. Images réelles

Pour les images réelles, nous avons comparé les résultats de SIME et IM-SIME sur les images reconstruites de manière analytique ainsi qu'étudié l'impact de la correction de volume partiel sur ces résultats pour IM-SIME. Nous avons également comparé pour IM-SIME les résultats sur les deux types de reconstruction. Les valeurs des facteurs de mérite sont regroupées dans le tableau III.3.

Tableau III.3 – Données réelles – Résultats de l'estimation de la fonction d'entrée en termes de RAUC, RABC et RcMRGlu, pour les intervalles de temps total (tot.), l'intervalle du pic, l'intervalle correspondant à l'extraction par les organes (extrac.) et l'intervalle correspondant à l'élimination du traceur (élim.). Le type de reconstruction et la méthode d'estimation (SIME ou IM-SIME) sont indiqués. Les TTACs sont corrigées de l'EVP sauf pour la troisième partie.

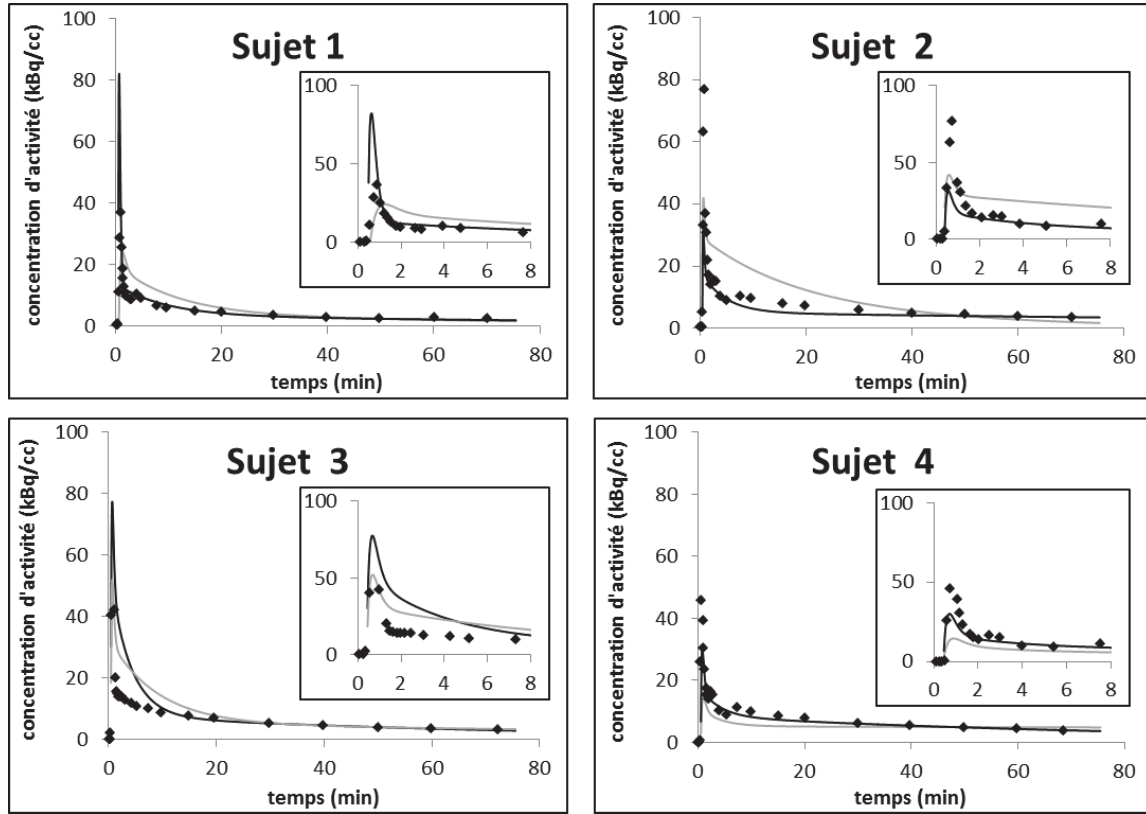
config.	sujet	RAUC				RABC				RcMRGlu
		tot.	pic	extrac.	élim.	tot.	pic	extrac.	élim.	
SIME (recons. analytique)	Sujet 1	42.5%	10.2%	80.1%	34.5%	47.1%	42.9%	80.1%	36.0%	échec
	Sujet 2	59.1%	2.3%	119.2%	52.8%	65.9%	39.0%	119.2%	55.8%	68.1%
	Sujet 3	29.4%	28.6%	81.8%	12.9%	29.7%	29.1%	81.8%	13.2%	échec
	Sujet 4	-26.9%	-54.6%	-39.7%	-19.6%	28.3%	56.1%	39.7%	21.3%	21.9%
IM-SIME (recons. analytique)	Sujet 1	15.6%	64.4%	18.0%	6.4%	16.3%	67.9%	18.0%	6.8%	6.4%
	Sujet 2	-19.3%	-39.7%	-12.1%	-17.5%	20.5%	42.4%	14.2%	18.0%	9,9%
	Sujet 3	25.2%	84.4%	77.2%	-0.9%	28.4%	84.9%	77.2%	3.7%	6,6%
	Sujet 4	-8.2%	-20.9%	-7.8%	-6.7%	10.0%	30.0%	12.1%	6.7%	4,4%
IM-SIME (recons. analytique, non-corr. EVP)	Sujet 1	21.7%	11.5%	33.9%	19.1%	24.0%	29.4%	33.9%	19.5%	11.9%
	Sujet 2	-2.0%	-8.1%	22.4%	-7.7%	13.5%	27.0%	24.5%	7.7%	2.4%
	Sujet 3	-8.4%	-30.2%	-8.4%	-4.8%	9.0%	35.0%	8.6%	4.9%	5.5%
	Sujet 4	-17.2%	-47.4%	-28.7%	-9.9%	17.7%	47.4%	28.7%	10.7%	5.9%
IM-SIME (recons. itérative)	Sujet 1	-4.3%	39.3%	-32.8%	-1.6%	17.1%	39.5%	32.8%	7.6%	6.3%
	Sujet 2	-18.1%	3.7%	-31.2%	-18.6%	22.8%	30.2%	31.2%	18.9%	3.7%
	Sujet 3	42.4%	64.1%	102.7%	19.7%	42.4%	64.1%	102.7%	19.7%	21.2%
	Sujet 4	-2.0%	13.8%	9.9%	-7.4%	12.4%	32.2%	19.1%	7.9%	3.9%

Remarque : Pour les TTACs extraites des données reconstruites de manière analytique sans correction de l'EVP (troisième partie du tableau), le calcul du cMRGlu a échoué pour quatre structures pour le sujet 1, pour cinq structures pour le sujet 2, pour une structure pour le sujet 3 et pour deux structures pour le sujet 4. Pour les données reconstruites de manière itérative (quatrième partie du tableau), le calcul du cMRGlu a échoué pour deux structures pour le sujet 1 et pour une structure pour le sujet 2. Les RcMRGlu correspondants ont été calculés à partir des autres structures.

III.2.8.1. Images réelles reconstruites analytiquement avec correction de l'EVP

La fig. III.16 montre les résultats de l'estimation sur les images réelles reconstruites analytiquement, pour les quatre sujets, avec SIME et IM-SIME. Les résultats

Figure III.16 – Sujets réels (reconstruction analytique) – Prélèvements (points noirs), fonctions d'entrée estimées par IM-SIME (ligne noire) et par SIME (en gris). Un zoom sur la région du pic est montré à chaque fois.



en termes de facteurs de mérite sont présentés dans les deux premières parties du tableau III.3 (SIME (recons. analytique) et IM-SIME (recons. analytique)). Pour IM-SIME, contrairement à SIME, la fonction d'entrée estimée passe entre les prélèvements artériels, même pour les deux rebonds après le pic, sauf pour le sujet 3. Le pic est cependant sous-estimé pour au moins deux des sujets (le 2 et le 4), contre trois pour SIME (1, 2 et 4).

Remarque : Pour les autres sujets, on ne peut pas savoir si le pic est surestimé ou pas : il est possible (et même probable) qu'il n'y ait pas eu de prélèvement au moment du maximum du pic. La hauteur du pic ne peut donc pas être connue pour les données réelles, c'est une des raisons pour lesquelles nous avons effectué la majeure partie de la validation sur des données simulées.

Le rapport du RABC obtenu en utilisant SIME et de celui obtenu en utilisant IM-SIME est d'en moyenne 2.5 sur l'intervalle total, 0.9 pour le pic, 4.3 sur l'intervalle correspondant à l'extraction par les organes et 3.8 pour l'intervalle correspondant à l'élimination.

Le calcul du cMRGlu au moyen de pmod en utilisant la fonction d'entrée estimée par IM-SIME a réussi pour toutes les structures de tous les sujets, tandis qu'en utilisant la fonction d'entrée estimée avec SIME, pmod a échoué à obtenir un résultat pour les structures des sujets 1 et 3. Les valeurs de cMRGlu obtenues en utilisant IM-SIME ne sont pas significativement différentes de celles de référence ($p > 0.05$ en utilisant un test de Student bilatéral) et sont significativement plus proche de celles de référence que celles obtenues en utilisant SIME pour les sujets 2 et 4 ($p < 10^{-16}$).

Le RcMRGlu obtenu avec IM-SIME est inférieur à 10% pour tous les sujets, et inférieur d'un facteur moyen de 5.9 à ceux obtenus en utilisant SIME (68.1% pour le sujet 2 et 21.9% pour le sujet 4).

On conclut comme pour les données simulées que IM-SIME est plus performant que SIME, en termes d'estimation de la forme de la fonction d'entrée et du cMRGlu.

Les résultats obtenus avec IM-SIME peuvent être comparés à ceux publiés dans [224] et obtenus pour les mêmes sujets. La corrélation entre les valeurs de cMRGlu obtenues avec IM-SIME pour toutes les structures de tous les sujets et celles obtenues avec les prélèvements artériels est parfaite (sujet 1 : $y = 1.07x$, $R^2 = 1$; sujet 2 : $y = 0.90x$, $R^2 = 1$; sujet 3 : $y = 1.07x$, $R^2 = 1$ et sujet 4 : $y = 1.04x$, $R^2 = 1$). La corrélation globale sur les 4 sujets est $y = 0.9988x + 0.5905$, $R^2 = 0.96$. Le score proposé dans [224] est égal à 5 pour IM-SIME, en troisième place après les méthodes proposées par Chen et al. [70] (score de 8) et Mourik et al. [72] (score de 6). Les avantages de SIME (et donc de IM-SIME) sur les méthodes **IDIF** comme ces deux-là ont été présentées en I.3.4. De plus, la méthode de Chen et al. [70] utilise plus de prélèvements, plus précoces que ceux de IM-SIME, qui peut théoriquement en utiliser uniquement un tardif.

III.2.8.2. Apport de la correction de l'EVP

On peut comparer les parties 2 et 3 du tableau III.3 (IM-SIME (recons. analytique) et IM-SIME (recons. analytique, non-corr. EVP)) pour évaluer l'effet de la correction de l'EVP sur les résultats de IM-SIME, la seule différence entre ces deux parties étant que les TTACs étaient corrigées de l'EVP dans la partie 2 mais pas dans la partie 3.

Les résultats sont moins clairs que pour les données simulées, à part pour le sujet 4, pour lequel la correction de l'EVP est bénéfique (rapports $| \text{sans correction} | / | \text{avec correction} |$ de 1.3 à 3.7 selon les facteurs de mérite). Pour les autres sujets, la correction de volume partiel semble dégrader l'estimation du pic (rapports $| \text{sans correction} | / | \text{avec correction} |$ de 0.2 à 0.6 pour $RAUC_{pic}$ et $RABC_{pic}$). Cela n'avait pas été observé pour les données simulées. Pour les sujets 2 et 4, les deux méthodes sous-estiment le pic. Pour les sujets 1 et 3, l'estimation avec les données non corrigées sous-estime légèrement la hauteur du pic, tandis que l'estimation avec les données corrigées surestime le pic d'un facteur 2 par rapport aux prélèvements artériels. Mais les prélèvements artériels peuvent avoir manqué le pic, qui est peut-être effectivement deux fois plus haut que celui de la courbe des prélèvements.

Le RcMRGlu moyen sur les quatre sujets est comparable pour les deux parties (6.8% avec correction et 6.2% sans correction de l'EVP). On rappelle cependant que

le calcul du cMRGlu a échoué pour un nombre non négligeable de structures non corrigées de l'EVP.

Remarque : Ces structures n'ont pas été incluses dans le calcul du RcMRGlu correspondant. Elles l'ont cependant été pour le calcul du RcMRGlu pour les données corrigées de l'EVP. La prise en compte ou non de ces structures pour le calcul du RcMRGlu pour les résultats sur les données corrigées de l'EVP n'a pas beaucoup d'importance (différence absolue sur le RcMRGlu de moins de 0.5% en valeur absolue).

On ne peut donc pas conclure à partir de ces données sur la pertinence de la correction de l'EVP à partir de ces données réelles (d'où, encore une fois, l'intérêt des simulations).

III.2.8.3. Comparaison des deux types de reconstruction

En comparant les parties 2 et 4 du tableau III.3 (IM-SIME (recons. analytique) et IM-SIME (recons. itérative)), on peut étudier l'impact du type de reconstruction sur les résultats de IM-SIME pour les données réelles.

La reconstruction analytique obtient de meilleurs résultats en termes de $RABC_{tot}$ et sur les intervalles d'extraction et d'élimination. Pour le pic, les mêmes remarques s'appliquent que pour la partie précédente.

Pour le RcMRGlu, il n'y a pas de tendance nette – à noter cependant la très mauvaise estimation avec la reconstruction itérative pour le sujet 3.

Il n'est donc pas aisé de déterminer le meilleur type de reconstruction pour les données réelles, comme pour la configuration n° 4 de Gate, qui est la simulation la plus proche des données réelles.

III.2.8.4. Comparaison avec les données simulées

Les résultats sur les données réelles, reconstruites de manière analytique, sont proches de ceux obtenus pour les simulations les plus complexes (configurations n° 3 et n° 4 avec Gate). On peut en particulier comparer les résultats du sujet 2 avec l'estimation ASIM avec la FE réelle avec rebond et la simulation Gate n° 4, car la fonction d'entrée utilisée pour ces simulations est justement constituée des prélèvements sanguins du sujet 2. Pour la reconstruction analytique, les résultats sur le sujet réel sont moins bons pour tous les facteurs de mérite sauf sur l'intervalle d'extraction par les organes par rapport à la simulation ASIM et pour tous les facteurs de mérite sauf le RcMRGlu par rapport à la simulation Gate. Pour la reconstruction itérative, l'estimation sur le sujet réel obtient de moins bons résultats que les simulations ASIM et Gate pour tous les facteurs de mérite sauf le $RAUC_{pic}$ (pour ASIM seulement) et le RcMRGlu.

On s'attendrait à ce que les résultats soient un peu moins bons pour le sujet réel que pour les simulations pour tous les facteurs de mérite, par exemple pour les raisons suivantes :

- l'injection n'a pas été instantanée, comme supposé par IM-SIME ;
- pour les données réelles, des photons diffusés arrivent aux détecteurs depuis le corps du sujet situé en dehors du FOV, contrairement aux données simulées, pour lesquelles juste une tête a été simulée. Ces photons diffusés viennent bruite le signal ;
- l'extraction des TTACs à partir des images n'est pas parfaite ; à ce sujet, on observe que les résultats obtenus sur les données réelles avec la reconstruction analytique sont moins bons que ceux pour la simulation avec la méthode de recalage utilisée pour les données réelles (sauf en termes de cMRGlu et parfois sur l'intervalle correspondant à l'extraction par les organes) ; en revanche, ils sont comparables à ceux obtenus pour la simulation avec la méthode de segmentation utilisée pour les données réelles ;
- les valeurs des fractions vasculaires fournies en entrée de IM-SIME ne sont que des approximations.

Il faut noter que le $RAUC_{pic}$ de ce sujet pour la reconstruction itérative est exceptionnellement faible par rapport à ceux des autres sujets, et n'est pas le signe d'une bonne estimation du pic puisque le $RABC_{pic}$ est élevé. D'autre part, il est normal que les résultats des données simulées sur l'intervalle correspondant à l'extraction par les organes ne soient pas très bons du fait du rebond qui ne peut pas être simulé par le modèle de fonction d'entrée paramétrique. De plus, ces facteurs de mérite comparent l'estimation à la référence, et la "vraie" référence pour les données réelles n'est pas connue, elle n'est qu'approchée de manière imparfaite par les prélèvements – le pic peut par exemple être manqué, le compteur peut saturer au niveau du pic (c'est arrivé pour le sujet 3, le point correspondant a été retiré) ; il y a de plus un délai entre la fonction d'entrée au lieu de prélèvement et dans le cerveau, ce qui décale la position du pic.

III.2.8.5. Conclusion sur les données réelles

IM-SIME obtient de meilleurs résultats que SIME sur les données réelles. Pour les données corrigées du volume partiel et reconstruites analytiquement, $|RAUC_{tot}|$ varie de 8.2% à 25.2% mais le RcMRGlu est inférieur à 10% pour les quatre sujets. L'apport de la correction de l'EVP n'est pas clair. La reconstruction analytique semble toujours préférable à l'itérative, mais le résultat, comme pour les simulations les plus complexes avec Gate, est moins clair que pour la plupart des données simulées.

III.2.9. Conclusion sur l'évaluation de la méthode

Les résultats sur les données simulées montrent que IM-SIME permet d'améliorer la précision de SIME et d'abaisser sa variabilité. Ils montrent également que IM-SIME est assez résistante au bruit statistique, que la correction des TTACs de l'EVP est importante pour IM-SIME et que la méthode fournit généralement de meilleurs résultats avec des données reconstruites de manière analytique. Dans ces conditions, l'erreur relative dans l'aire sous la courbe, $RAUC_{tot}$, dépasse parfois les 15% (ASIM

avec la fonction d'entrée réelle avec rebond ; Gate avec la fonction d'entrée réaliste sans rebond ; ASIM avec la segmentation réelle) mais reste sinon sous les 6% pour ASIM, à part lorsqu'on introduit une erreur sur les prélèvements (10.2%), et sous les 10% pour Gate. Le facteur de mérite sur le cMRGlu, RcMRGlu, reste inférieur à 7.4% pour ASIM, sauf lorsqu'on introduit une erreur sur les prélèvements (14.2%). Avec les simulations Gate il atteint 15.8 % pour la simulation la plus réaliste. Pour les données réelles, on obtient avec la reconstruction analytique des valeurs de $|RAUC_{tot}|$ de 8.2% à 25.2% et des valeurs de RcMRGlu de 4.4% à 9.9%. Cela place IM-SIME au troisième rang sur neuf lorsqu'on la compare aux méthodes IDIF évaluées dans [224].

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse visait à proposer une estimation peu invasive de la fonction d'entrée en TEP à partir d'une modélisation compartimentale des mesures enregistrées au cours du temps.

La fonction d'entrée (concentration plasmatique artérielle d'activité) en TEP est essentielle pour l'extraction des paramètres pharmacocinétiques. Après avoir présenté la TEP et la modélisation compartimentale, ainsi que les différentes méthodes existant pour estimer la fonction d'entrée avec leurs avantages et inconvénients, nous avons proposé une méthode d'estimation de la fonction d'entrée nommée IM-SIME. Cette méthode améliore une méthode prometteuse, la méthode SIME [115], qui utilise la modélisation compartimentale et une expression paramétrique pour la fonction d'entrée. Nous l'avons dans cette étude appliquée aux examens cerveau au ^{18}F -FDG. L'amélioration est effectuée au moyen des mécanismes suivants : la multiplication des estimations, l'utilisation de la médiane pondérée pour calculer les paramètres estimés et un processus itératif visant à fixer un à un les paramètres de la fonction d'entrée. L'application d'une telle méthode à des images cerveau est possible grâce à la méthode de segmentation utilisée, qui segmente le cerveau en de nombreuses structures. Nous avons ensuite détaillé l'évaluation de la méthode proposée, comportant une première phase de production de données simulées de plus en plus complexes et réalistes, puis une seconde phase d'étude des résultats de IM-SIME sur ces données. Les simulations sont essentielles pour estimer l'impact des différentes sources d'erreur entrant en jeu et surtout pour avoir une "vérité terrain" à laquelle comparer les résultats de la méthode. Nous avons également étudié les résultats de IM-SIME sur quatre sujets sains.

Les résultats sur les données simulées montrent que IM-SIME permet d'améliorer la précision de SIME et d'abaisser sa variabilité. Ils montrent également que IM-SIME est assez résistante au bruit statistique, que la correction des TTACs de l'EVP est

importante pour IM-SIME et que la méthode fournit de meilleurs résultats avec des données reconstruites de manière analytique. Lorsqu'on la compare aux méthodes IDIF évaluées dans [224], IM-SIME obtient le troisième rang sur neuf.

D'une manière générale, la précision de SIME et de IM-SIME dépend de l'intervalle étudié (pic, extraction par les organes, élimination). La précision est la meilleure sur l'intervalle correspondant à l'élimination du traceur. Cela est sûrement dû à l'utilisation d'un prélèvement sanguin dans cet intervalle. Pour les données simulées avec ASIM et reconstruites analytiquement, le pic est mieux estimé que la partie de la courbe correspondant à l'extraction par les organes, pour les données de référence, mais la tendance s'inverse lorsqu'on introduit des erreurs et pour les données réelles, comme observé dans [128] pour SIME.

Le principal inconvénient de IM-SIME est la durée d'une estimation, de l'ordre d'un jour sur un ordinateur comportant 8 processeurs. Ce temps long est dû au fort taux d'échec du minimiseur, tant avec le minimiseur utilisé dans ce travail (kMigrad) qu'avec le minimiseur utilisé dans le premier article sur SIME [115]. Ce taux d'échec augmente fortement si on utilise plus de trois TTACs par jeu. De plus, le grand nombre de paramètres à estimer ($7 + 5n$ avec n le nombre de TTACs du jeu) rend la fonction de coût hautement non convexe, donc difficile à minimiser. Nous avons donc gardé le nombre de TTACs par jeu ($nOPJ$) égal à trois, comme dans la première version de SIME [115].

Un autre inconvénient de IM-SIME est qu'elle n'est pas assez précise pour calculer les micro-paramètres d'organes, du moins ceux pour lesquels le pic de la fonction d'entrée joue un rôle essentiel.

L'avantage principal de IM-SIME est son caractère automatique, ce qui signifie que le résultat de la méthode ne dépend pas de l'utilisateur et qu'elle peut être lancée en tâche de fond sans nécessiter d'intervention humaine, libérant ainsi du temps.

Un autre atout important est qu'elle est implémentable facilement car elle n'utilise que quelques prélèvements veineux (pour le ^{18}F -FDG) et ne nécessite pas d'aménagement des protocoles cliniques et expérimentaux ou d'informations supplémentaires par rapport à celles qui sont déjà collectées aujourd'hui. Les outils développés dans notre groupe permettent une automatisation de toute la chaîne de traitement pour les images cerveau ^{18}F -FDG, à partir d'une image TEP et d'une image IRM (segmentation de l'IRM, recalage, correction du volume partiel et extraction des TTACs, ainsi à présent que l'estimation de la fonction d'entrée. Le calcul du cMRGlu pour chaque structure peut ensuite être effectué automatiquement avec pmod).

Comme SIME, IM-SIME est peu invasive et permet d'extraire directement la fonction d'entrée. SIME ayant obtenu des résultats prometteurs avec des traceurs avec métabolites [128], IM-SIME paraît prometteuse pour de tels traceurs.

Dans la suite, il serait intéressant d'effectuer une simulation Gate avec une fonction d'entrée paramétrique et la simulation de l'émission du positon, pour étudier séparément l'impact de la simulation de l'émission du positon et l'impact d'une fonction

d'entrée non comme le modèle.

Une prochaine étape de l'amélioration de IM-SIME est l'application à des traceurs avec métabolites. En effet, de nombreux traceurs utilisés en recherche possèdent des métabolites ; pour que des méthodes comme IM-SIME puissent être appliquées sur des traceurs variés elles doivent donc au minimum gérer la problématique des métabolites. Il est nécessaire pour l'adaptation de IM-SIME à un traceur avec métabolites de connaître toutes les radiométabolites du traceur, ainsi que les modèles reliant les concentrations d'activité des radiométabolites à la fonction d'entrée (idéalement, les paramètres de ces modèles sont déterminés par IM-SIME). Une étude préalable du traceur est donc indispensable. La prise en compte de radiométabolites restant dans le sang consiste à ajouter des termes (un par métabolite) à l'expression de C_s , la concentration d'activité dans le sang, qui apparaît multipliée par la fraction vasculaire dans l'expression de C_{mes} (cf éq. I.25). Lorsque des radiométabolites rentrent dans les tissus, des termes spécifiques doivent être ajoutés à cette expression de C_{mes} . La complexité de la fonction de coût sera donc augmentée, et des paramètres supplémentaires (ceux des modèles des radiométabolites) seront à estimer. La fonction de coût promet donc d'être encore plus difficile à minimiser. Cependant, la piste utilisée par Ogden et al. [128] est prometteuse et fonctionne pour plusieurs traceurs pour SIME. Pour ces traceurs, dont les radiométabolites restent dans le sang, Ogden et al. montrent qu'on peut négliger les fractions vasculaires dans la fonction de coût. Ainsi, l'estimation de la fonction d'entrée est rigoureusement la même que pour un traceur sans métabolites, à l'exception des prélèvements sanguins utilisés qui doivent être corrigés des radiométabolites. La modélisation des métabolites est donc uniquement nécessaire pour la correction des échantillons sanguins.

Il serait également intéressant d'étudier un modèle plus réaliste de l'injection qu'une injection instantanée, comme proposé dans [108, 166]. En effet, la formule que nous avons utilisée pour la fonction d'entrée n'est pas très adaptée pour la modélisation du pic [165]. Une meilleure modélisation permettrait une meilleure estimation des microparamètres k_1 et k_2 . En revanche, la méthode d'injection a peu d'influence sur le cMRGlu [138]. La correction de la dispersion [188] est aussi indispensable pour l'estimation des microparamètres k_1 et k_2 [183], il serait donc intéressant de l'implémenter également pour pouvoir estimer ces paramètres. Dans le même esprit, il serait intéressant de prendre en compte la cinétique du sang total, qui apparaît dans les TTACs mesurées du fait d'une fraction vasculaire non nulle (cf éq. I.25) et que nous avons approchée pour le ^{18}F -FDG par la fonction d'entrée. Cette approximation n'est pas valide pour tous les traceurs, ni pour le ^{18}F -FDG peu après l'injection (voir §I.2.2.7.a).

ANNEXE A

LE CERVEAU

Le cerveau contient deux hémisphères comprenant chacun quatre lobes (frontal, pariétal, occipital, temporal). La couche extérieure du cerveau est constituée d'un cortex composé de matière grise, qui recouvre les noyaux contenus à l'intérieur de la matière blanche. La matière grise est constituée essentiellement des corps cellulaires et des dendrites des neurones ainsi que de certaines cellules gliales, tandis que la matière blanche est constituée de fibres (les axones des neurones). Les dénominations correspondent aux couleurs observées au microscope. Dans cette thèse, nous nous intéressons aux structures suivantes :

- la matière blanche,
- composés de matière grise :
 - le cortex,
 - des noyaux gris centraux :
 - le thalamus,
 - des ganglions de la base :
 - le putamen,
 - le caudé,
 - le globus pallidus,
 - le striatum ventral,
- les ventricules, cavités contenant le **liquide céphalo-rachidien (lcr)**.

Les figures A.1 et A.2 cartographient ces structures.

Figure A.1 – Vue 3D de certaines structures du cerveau (le pallidum est un autre nom du globus pallidus). Source : [294]

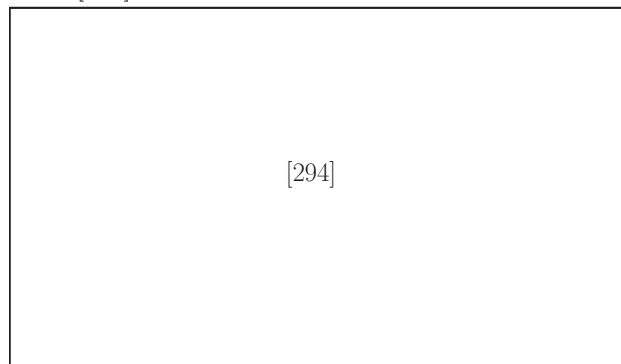


Figure A.2 – Structures du cerveau colorées sur une image IRM – à gauche, vue axiale ; à droite en haut : vue coronale ; à droite en bas : vue sagittale. Les structures droite et gauche sont teintées de couleurs légèrement différentes. En rouge, le cervelet ; en bleu roi, la matière blanche ; en bleu clair, la matière grise ; en rose, le globus pallidus ; en vert clair, le thalamus ; en bleu ciel, le caudé ; en jaune, le putamen ; en orange, le striatum ventral ; en violet, le troisième ventricule ; en vert foncé – olive, le lcr (voir fig. A.3 pour une description de ces vues).

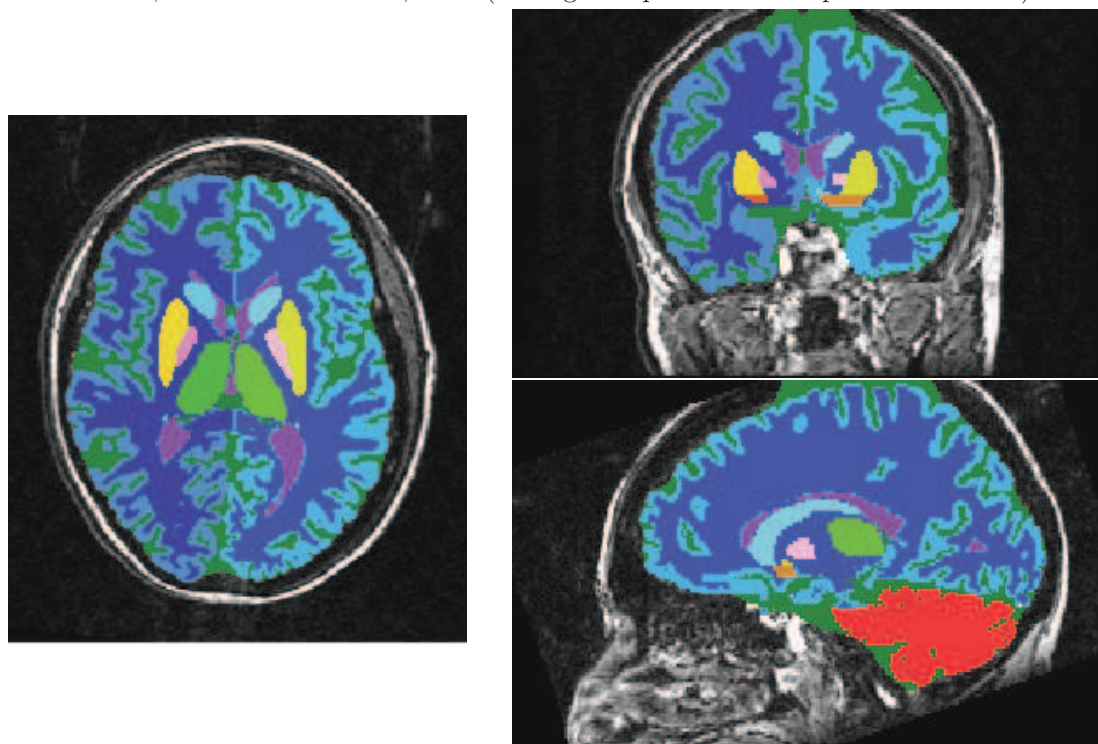


Figure A.3 – Les trois plans de coupe utilisés habituellement pour visualiser une image du cerveau : à gauche, axial (perpendiculaire à l'axe du tomographe) ; au milieu : coronal ; à droite : sagittal. On nomme par extension une "coupe axiale (resp. coronale, sagittale)" une coupe selon un plan perpendiculaire au plan axial (resp. coronal, sagittal). Source : [295]

Voir premier dessin de [295]

ANNEXE B

RÉSULTAT COMPLÉMENTAIRE

La simulation Gate avec la fonction d'entrée paramétrique et la simulation de l'émission du positon, évoquée dans la conclusion, a pu être menée avant la soutenance de la thèse.

On lui attribue le numéro de simulation 2bis. Ses caractéristiques sont rassemblées dans le tableau ci-dessous, avec celles des quatre autres simulations Gate :

n°	FE utilisée	découpage temporel	atténuation simulée	émission e^+ simulée	coïncidences enregistrées
1	paramétrique	réel			vraies
2	paramétrique	réel	✓		toutes
2bis	paramétrique	réel	✓	✓	toutes
3	réaliste sans rebond	réel	✓	✓	toutes
4	réelle avec rebond	réel	✓	✓	toutes

Les résultats de l'estimation de la fonction d'entrée avec IM-SIME pour cette simulation 2bis sont regroupés dans le tableau B.1, avec ceux pour les quatre autres simulations Gate.

Tableau B.1 – Résultats de IM-SIME pour les simulations Gate avec les reconstructions analytique (an.) et itérative (it.). Résultats de l'estimation de la fonction d'entrée en termes de RAUC, RABC et RcMRGlu, pour les intervalles de temps total (tot.), l'intervalle du pic, l'intervalle correspondant à l'extraction par les organes (extrac.) et l'intervalle correspondant à l'élimination du traceur (élim.). À part les deux nouvelles lignes (n° 2bis), le tableau est recopié du tableau III.2.

simu./ reco.	config.	RAUC				RABC				RcMRGlu
		tot.	pic	extrac.	élim.	tot.	pic	extrac.	élim.	
Gate/an.	n° 1	6.8%	4.3%	22.4%	1.3%	8.6%	13.3%	22.4%	1.4%	3.6%
	n° 2	-4.5%	-16.4%	1.3%	-2.8%	5.5%	16.4%	2.1%	3.2%	1.5%
	n° 2bis	-4.4%	-33.2%	7.4%	0.6%	8.6%	33.2%	7.4%	0.8%	2.5%
	n° 3	-22.2%	-51.4%	-30.9%	-13.9%	22.2%	51.4%	30.9%	13.9%	10.1%
	n° 4	-9.6%	-23.1%	-8.1%	-7.4%	10.3%	25.2%	10.5%	7.4%	15.8%
Gate/it.	n° 1	-3.9%	-20.1%	3.9%	-1.5%	5.9%	20.1%	3.9%	1.9%	1.9%
	n° 2	-11.9%	-43.7%	-9.1%	-2.3%	12.1%	44.2%	9.1%	2.5%	4.7%
	n° 2bis	-7.5%	-35.9%	3.5%	-2.4%	9.5%	36.0%	4.0%	2.8%	11.5%
	n° 3	29.9%	100.8%	51.7%	9.6%	31.0%	100.8%	51.7%	11.2%	15.1%
	n° 4	-0.5%	1.6%	12.9%	-4.8%	9.5%	22.9%	16.3%	5.0%	8.4%

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026197538>.
- [2] http://fr.wikipedia.org/wiki/Diffusion_Rayleigh.
- [3] M. E. Phelps, “Inaugural article : positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 97, pp. 9226–9233, 2000.
- [4] N. D. Volkow, J. S. Fowler, S. J. Gatley, J. Logan, G. J. Wang, Y. S. Ding et S. Dewey, “PET evaluation of the dopamine system of the human brain,” *J. Nucl. Med.*, vol. 37, no. 7, pp. 1242–1256, 1996.
- [5] P. T. Fox, “Functional brain mapping with positron emission tomography,” *Semin Neurol*, vol. 9, no. 4, pp. 323–329, 1989.
- [6] D. Comar, Ed., *PET for drug development and evaluation*, Kluwer academic publishers, 1995.
- [7] J. M. Ritter et T. Jones, “PET : a symposium highlighting its clinical and pharmacological potential,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 16, no. 4, pp. 117–119, 1995.
- [8] G. W. Small, J. C. Mazziotta, M. T. Collins, L. R. Baxter, M. E. Phelps, M. A. Mandelkern, A. Kaplan, A. La Rue, C. F. Adamson et L. Chang, “Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease,” *JAMA*, vol. 273, no. 12, pp. 942–947, 1995.
- [9] J. C. Mazziotta, M. E. Phelps, J. J. Pahl, S. C. Huang, L. R. Baxter, W. H. Riege, J. M. Hoffman, D. E. Kuhl, A. B. Lanto et J. A. Wapenski, “Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington’s disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 316, no. 7, pp. 357–362, 1987.
- [10] D. L. Bailey, F. Zito, M. C. Gilardi, A. R. Savi, F. Fazio et T. Jones, “Performance comparison of a state-of-the-art neuro-SPET scanner and a dedicated neuro-PET scanner,” *Eur J Nucl Med*, vol. 21, no. 5, pp. 381–387, 1994.

- [11] M. E. Phelps, E. J. Hoffman, N. A. Mullani et M. M. Ter-Pogossian, "Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography," *J. Nucl. Med.*, vol. 16, no. 3, pp. 210–224, 1975.
- [12] M. E. Phelps, E. J. Hoffman, Nizar A. Mullani, Carol S. Higgins et Michael M. Ter-Pogossian, "Design Considerations for a Positron Emission Transaxial Tomograph (PETT III)," *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 23, no. 1, pp. 516–522, 1976.
- [13] E. J. Hoffmann, M. E. Phelps, N. A. Mullani, C. S. Higgins et M. M. Ter-Pogossian, "Design and performance characteristics of a whole-body positron transaxial tomograph," *J. Nucl. Med.*, vol. 17, no. 6, pp. 493–502, 1976.
- [14] Z.H. Cho, J.K. Chan et L. Eriksson, "Circular Ring Transverse Axial Positron Camera for 3-Dimensional Reconstruction of Radionuclides Distribution," *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 23, no. 1, pp. 613–622, 1976.
- [15] S. Derenzo, T. Budinger et J. Cahoon, , *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 24, pp. 544–558, 1977.
- [16] <http://www.who.int/hac/crises/jpn/faqs/fr/index2.html>.
- [17] S. De Benedetti, W. Owen, C. Konoker et al., "On the angular distribution of two-photons annihilation radiation," *Phys. Rev.*, vol. 77, pp. 205–212, 1950.
- [18] Koji Iwata, R. G. Greaves et C. M. Surko, " γ -ray spectra from positron annihilation on atoms and molecules," *PHYSICAL REVIEW A*, vol. 55, no. 5, pp. 3586–3604, 1997.
- [19] Simon Stute, *Modélisation avancée en simulations Monte Carlo de tomographie par émission de positons pour l'amélioration de la reconstruction et de la quantification*, thèse de doctorat, Université Paris-sud 11, 2010.
- [20] O. de Dreuille, P. Maszelin, H. Foehrenbach, G. Bonardel et J.-F. Gaillard, "Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP)," *Encycl Méd Chir*, vol. 35-310-A-10, 2002.
- [21] http://wiki.opengatecollaboration.org/images/c/cd/Comp_allOpen_or_not.jpg.
- [22] G. Muehllehner et J. S. Karp, "Positron emission tomography," *Phys Med Biol*, vol. 51, pp. R117–R137, 2006.
- [23] C. L. Melcher, "Scintillation crystals for PET," *J. Nucl. Med.*, vol. 41, no. 6, pp. 1051–1055, 2000.
- [24] L. E. Adam, J. Jears, H. Ostertag, H. Trojan, M. E. Bellemann et G. Brix, "Performance of the whole-body PET scanner ECAT EXACT HR+ following the IEC standard," *IEEE Trans Nucl Sci*, vol. 44, pp. 1172–1179, 1997.
- [25] G. Brix, J. Zaers, L. E. Adam, M. E. Bellemann, H. Ostertag, H. Trojan, U. Haberkorn, J. Doll, F. Oberdorfer et W. J. Lorenz, "Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol. National Electrical Manufacturers Association," *J. Nucl. Med.*, vol. 38, no. 10, pp. 1614–1623, 1997.

- [26] F. H. Fahey, "Data acquisition in PET imaging," *J Nucl Med Technol*, vol. 30, no. 2, pp. 39–49, 2002.
- [27] M. Defrise et G. T. Gullberg, "Image reconstruction," *Phys Med Biol*, vol. 51, no. 13, pp. R139–154, 2006.
- [28] M. Defrise, P. E. Kinahan, D. W. Townsend, C. Michel, M. Sibomana et D. F. Newport, "Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 16, no. 2, pp. 145–158, 1997.
- [29] X. Liu, M. Defrise, C. Michel, M. Sibomana, C. Comtat, P. Kinahan et D. Townsend, "Exact rebinning methods for three-dimensional PET," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 18, no. 8, pp. 657–664, 1999.
- [30] D. A. Chesler, "Three-dimensional activity distribution from multiple positron scintigraphs," *J. Nucl. Med.*, vol. 12, no. 6, pp. 347–348, 1971.
- [31] F. Dubois, "Reconstruction des images tomographiques par rétroprojection filtrée," *Revue de l'ACOMEN*, vol. 4, no. 2, pp. 92–99, 1998.
- [32] Florent Sureau, *Exploitation de corrélations spatiales et temporelles en tomographie par émission de positrons*, thèse de doctorat, Université Paris-sud 11, 2008.
- [33] Y. Nishiyama, Y. Yamamoto, T. Monden, Y. Sasakawa, N. Kawai, K. Satoh et M. Ohkawa, "Diagnostic value of kinetic analysis using dynamic FDG PET in immunocompetent patients with primary CNS lymphoma," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 34, pp. 78–86, 2007.
- [34] L. A. Shepp et Y. Vardi, "Maximum likelihood reconstruction for emission tomography," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 1, no. 2, pp. 113–122, 1982.
- [35] K. Lange et R. Carson, "EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 8, no. 2, pp. 306–316, 1984.
- [36] H. M. Hudson et R. S. Larkin, "Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 13, no. 4, pp. 601–609, 1994.
- [37] S. Stute, J. Nuyts, K. Van Slambrouck, M. Sibomana, F. van Velden, R. Boellaard et C. Comtat, "Image properties of various ML-based reconstructions of very noisy HRRT data," dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2011, no. 273.
- [38] M. D. Walker, M. C. Asselin, P. J. Julian, M. Feldmann, P. S. Talbot, T. Jones et J. C. Matthews, "Bias in iterative reconstruction of low-statistics PET data : benefits of a resolution model," *Phys Med Biol*, vol. 56, no. 4, pp. 931–949, 2011.
- [39] P. E. Kinahan et J. G. Rogers, "Analytic 3D image reconstruction using all detected events," *IEEE Trans. Nucl. Sci*, vol. 36, pp. 964–968, 1989.

- [40] E. J. Hoffman, S. C. Huang, M. E. Phelps et D. E. Kuhl, “Quantitation in positron emission computed tomography : 4. Effect of accidental coincidences,” *J Comput Assist Tomogr*, vol. 5, no. 3, pp. 391–400, 1981.
- [41] D. Vriens, E. P. Visser, L. F. de Geus-Oei et W. J. Oyen, “Methodological considerations in quantification of oncological FDG PET studies,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 37, pp. 1408–1425, 2010.
- [42] R. Evans, *The atomic nucleus*, McGraw-Hill, 1955.
- [43] I. Torres-Espallardo, M. Rafecas, V. Spanoudaki, D. P. McElroy et S. I. Ziegler, “Effect of inter-crystal scatter on estimation methods for random coincidences and subsequent correction,” *Phys Med Biol*, vol. 53, no. 9, pp. 2391–2411, 2008.
- [44] H. Zaidi, “Comparative evaluation of scatter correction techniques in 3D positron emission tomography,” *Eur J Nucl Med*, vol. 27, no. 12, pp. 1813–1826, 2000.
- [45] N. C. Ferreira, R. Trebossen, C. Lartizien, V. Brulon, P. Merceron et B. Bendriem, “A hybrid scatter correction for 3D PET based on an estimation of the distribution of unscattered coincidences : implementation on the ECAT EXACT HR+,” *Phys Med Biol*, vol. 47, no. 9, pp. 1555–1571, 2002.
- [46] O. Klein et Y. Nishina, “Über die Streuung von Strahlung durch freie Elektronen nach der neuen relativistischen Quantendynamik von Dirac,” *Z. Phys.*, vol. 52, 1929.
- [47] J. S. Barney, J. G. Rogers, R. Harrop et H. Hoverath, “Object shape dependent scatter simulations for PET,” *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 38, pp. 719–725, 1991.
- [48] J. M. Ollinger, “Model-based scatter correction for fully 3D PET,” *Phys Med Biol*, vol. 41, no. 1, pp. 153–176, 1996.
- [49] C. C. Watson, “New, faster, image-based scatter correction for 3D PET,” *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 47, pp. 1587–1594, 2000.
- [50] A. Werling, O. Bublitz, J. Doll, L. E. Adam et G. Brix, “Fast implementation of the single scatter simulation algorithm and its use in iterative image reconstruction of PET data,” *Phys Med Biol*, vol. 47, no. 16, pp. 2947–2960, 2002.
- [51] C.C. Watson, M.E. Casey, C. Michel et B. Bendriem, “Advances in scatter correction for 3D PET/CT,” dans *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE*, 2004, vol. 5, pp. 3008–3012.
- [52] R. Accorsi, L. E. Adam, M. E. Werner et J. S. Karp, “Optimization of a fully 3D single scatter simulation algorithm for 3D PET,” *Phys Med Biol*, vol. 49, no. 12, pp. 2577–2598, 2004.
- [53] G. Fei, Y. Ryoko, W. Mitsuo et L. Hua-Feng, “An effective scatter correction method based on single scatter simulation algorithm for a3D whole-body PET scanner,” *Chinese Phys. B*, vol. 18, pp. 3066–3072, 2009.

- [54] S. Meikle et R. Badawy, “Quantitative Techniques in PET,” dans *Positron Emission Tomography, Basic Sciences and Clinical Practice*. Springer, 2003.
- [55] R. D. Badawi, N. C. Ferreira, S. G. Kohlmyer, M. Dahlbom, P. K. Marsden et T. K. Lewellen, “A comparison of normalization effects on three whole-body cylindrical 3D PET systems,” *Phys Med Biol*, vol. 45, no. 11, pp. 3253–3266, 2000.
- [56] M. E. Casey, H. Gadagkar et D. Newport, “A component based method for normalisation in volume PET,” dans *Proceedings of the 3rd International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine, Aix-les-Bains, France*, 1995.
- [57] B. Bai, Q. Li, C. H. Holdsworth, E. Asma, Y. C. Tai, A. Chatziioannou et R. M. Leahy, “Model-based normalization for iterative 3D PET image reconstruction,” *Phys Med Biol*, vol. 47, no. 15, pp. 2773–2784, 2002.
- [58] E. J. Hoffman, S. C. Huang et M. E. Phelps, “Quantitation in positron emission computed tomography : 1. Effect of object size,” *J Comput Assist Tomogr*, vol. 3, no. 3, pp. 299–308, 1979.
- [59] E. J. Hoffman, S. C. Huang, D. Plummer et M. E. Phelps, “Quantitation in positron emission computed tomography : 6. effect of nonuniform resolution,” *J Comput Assist Tomogr*, vol. 6, no. 5, pp. 987–999, 1982.
- [60] J. C. Mazziotta, M. E. Phelps, D. Plummer et D. E. Kuhl, “Quantitation in positron emission computed tomography : 5. Physical–anatomical effects,” *J Comput Assist Tomogr*, vol. 5, no. 5, pp. 734–743, 1981.
- [61] R. M. Kessler, J. R. Ellis et M. Eden, “Analysis of emission tomographic scan data : limitations imposed by resolution and background,” *J Comput Assist Tomogr*, vol. 8, no. 3, pp. 514–522, 1984.
- [62] G. Brix, J. Doll, M. E. Bellemann, H. Trojan, U. Haberkorn, P. Schmidlin et H. Ostertag, “Use of scanner characteristics in iterative image reconstruction for high-resolution positron emission tomography studies of small animals,” *Eur J Nucl Med*, vol. 24, no. 7, pp. 779–786, 1997.
- [63] A. J. Reader, P.J. Julyan, H. Williams, D. L. Hastings et J. Zweit, “EM algorithm system modeling by image-space techniques for PET reconstruction,” *IEEE Trans Nucl Sci*, vol. 50, no. 5, pp. 1392–1397, 2003.
- [64] J. E. Mourik, M. Lubberink, U. M. Klumpers, E. F. Comans, A. A. Lammertsma et R. Boellaard, “Partial volume corrected image derived input functions for dynamic PET brain studies : methodology and validation for [11C]flumazenil,” *Neuroimage*, vol. 39, pp. 1041–1050, 2008.
- [65] N. J. Hoetjes, F. H. van Velden, O. S. Hoekstra, C. J. Hoekstra, N. C. Krak, A. A. Lammertsma et R. Boellaard, “Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 37, pp. 1679–1687, 2010.

- [66] O. G. Rousset, Y. Ma et A. C. Evans, “Correction for partial volume effects in PET : principle and validation,” *J. Nucl. Med.*, vol. 39, pp. 904–911, 1998.
- [67] Vincent Frouin, Claude Comtat, Antoine Reilhac et Marie-Claude Grégoire, “Correction of partial-volume effect for PET striatal imaging : fast implementation and study of robustness,” *J. Nucl. Med.*, vol. 43, pp. 1715–1726, 2002.
- [68] Renaud Maroy, Thomas Viel, Raphaël Boisgard, Claude Comtat, Régine Trébossen et Bertrand Tavitian, “Fast and accurate PET preclinical data analysis : segmentation and partial volume effect correction with no anatomical priors,” dans *IEEE Nucl. Science Symp. Conf. Record*, 2008.
- [69] P. Zanotti-Fregonara, R. Maroy, C. Comtat, S. Jan, V. Gaura, A. Bar-Hen, M. J. Ribeiro et R. Trebossen, “Comparison of 3 methods of automated internal carotid segmentation in human brain PET studies : application to the estimation of arterial input function,” *J. Nucl. Med.*, vol. 50, pp. 461–467, 2009.
- [70] K. Chen, D. Bandy, E. Reiman, S. C. Huang, M. Lawson, D. Feng, L. S. Yun et A. Palant, “Noninvasive quantification of the cerebral metabolic rate for glucose using positron emission tomography, 18F-fluoro-2-deoxyglucose, the Patlak method, and an image-derived input function,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 18, pp. 716–723, 1998.
- [71] S. M. Sanabria-Bohorquez, A. Maes, P. Dupont, G. Bormans, T. de Groot, A. Coimbra, W. Eng, T. Laethem, I. De Lepeleire, J. Gambale, J. M. Vega et H. D. Burns, “Image-derived input function for [11C]flumazenil kinetic analysis in human brain,” *Mol Imaging Biol*, vol. 5, no. 2, pp. 72–78, 2003.
- [72] J. E. Mourik, F. H. van Velden, M. Lubberink, R. W. Kloet, B. N. van Berckel, A. A. Lammertsma et R. Boellaard, “Image derived input functions for dynamic High Resolution Research Tomograph PET brain studies,” *Neuroimage*, vol. 43, pp. 676–686, 2008.
- [73] M. Liptrot, K. H. Adams, L. Martiny, L. H. Pinborg, M. N. Lonsdale, N. V. Olsen, S. Holm, C. Svarer et G. M. Knudsen, “Cluster analysis in kinetic modeling of the brain : a noninvasive alternative to arterial sampling,” *Neuroimage*, vol. 21, no. 2, pp. 483–493, 2004.
- [74] K. Chen, X. Chen, R. Renaut, G. E. Alexander, D. Bandy, H. Guo et E. M. Reiman, “Characterization of the image-derived carotid artery input function using independent component analysis for the quantitation of [18F] fluoro-deoxyglucose positron emission tomography images,” *Phys Med Biol*, vol. 52, no. 23, pp. 7055–7071, 2007.
- [75] K. H. Su, L. C. Wu, R. S. Liu, S. J. Wang et J. C. Chen, “Quantification method in [18F]fluorodeoxyglucose brain positron emission tomography using independent component analysis,” *Nucl Med Commun*, vol. 26, pp. 995–1004, 2005.

- [76] B.J. Parker et D. Feng, “Graph-based Mumford-Shah segmentation of dynamic PET with application to input function estimation,” *IEEE Trans Nucl Sc*, vol. 52, pp. 79–89, 2005.
- [77] R. Maroy, L. Saint Christophe, S. de Gavriloff, C. Comtat, M.-J. Ribeiro et R. Trebossen, “T-LMA, an automated tumor segmentation method of FDG PET images : Application to lung cancer,” dans *J Nucl Med.*, 2010, p. 23.
- [78] Renaud Maroy, Raphaël Boisgard, Claude Comtat, Vincent Frouin, Pascal Cathier, Edouard Duchesnay, Frédéric Dollé, Peter E. Nielsen, Régine Trébossen et Bertrand Tavitian, “Segmentation of rodent whole-body dynamic PET images : an unsupervised method based on voxel dynamics,” *IEEE Trans. on Med. Imaging*, vol. 27, no. 3, pp. 342–354, 2008.
- [79] Jovan G. Brankov, Nikolas P. Galatsanos, Yongyi Yang et Miles N. Wernick, “Segmentation of dynamic PET or fMRI images based on a similarity metric,” *IEEE Trans. on Nucl. Sciences*, vol. 50, no. 5, pp. 1410–1414, 2003.
- [80] J. E. Litton, “Input function in PET brain studies using MR-defined arteries,” *J Comput Assist Tomogr*, vol. 21, pp. 907–909, 1997.
- [81] E. K. Fung, B. Planeta-Wilson, T. Mulnix et R. E. Carson, “A Multimodal Approach to Image-Derived Input Functions for Brain PET,” dans *Proc. IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*, 2009, vol. 2009, pp. 2710–2714.
- [82] R. Trebossen, B. Bendriem, M.-J. Ribeiro, M. Sarazin, D. Strul, F. Dupont, F. Semah et P. Remy, “Quantifying cerebral PET with FDG using dynamic internal carotid arteries imaging,” dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 1999, vol. 3, pp. 1737–1740.
- [83] A. M. Dale, B. Fischl et Sereno M. I., “Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction,” *Neuroimage*, vol. 9, no. 2, pp. 179–194, 1999.
- [84] B. Fischl, A. van der Kouwe, C. Destrieux, E. Halgren, F. Ségonne, D. H. Salat, E. Busa, L.J. Seidman, J. Goldstein, D. Kennedy, V. Caviness, N. Makris, B. Rosen et A. M. Dale, “Automatically parcellating the human cerebral cortex,” *Cereb Cortex*, vol. 14, no. 1, pp. 11–22, 2004.
- [85] B. Patenaude, S. M. Smith, D. N. Kennedy et M. Jenkinson, “A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation,” *Neuroimage*, vol. 56, no. 3, pp. 907–922, 2011.
- [86] Renaud Maroy, Claire Leroy, Gwenaëlle Douaud, Claude Comtat et Régine Trébossen, “Adapted probabilistic atlas based segmentation of the brain basal nuclei,” dans *Annual meeting of the Society of Nuclear Medicine*, 2009, pp. 342–354.
- [87] T. Win, K. A. Miles, S. M. Janes, B. Ganeshan, M. Shastry, R. Endozo, M. Meagher, R. I. Shortman, S. Wan, I. Kayani, P. J. Ell et A. M. Groves, “Tumor heterogeneity and permeability as measured on the CT component of PET/CT predict survival in patients with non-small cell lung cancer,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 19, no. 13, pp. 3591–3599, 2013.

- [88] H. R. Jager, E. J. Williams, D. G. Savage, S. A. Rule, J. V. Hajnal, K. Sikora, J. M. Goldman et G. M. Bydder, "Assessment of brain changes with registered MR before and after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia," *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 17, no. 7, pp. 1275–1282, 1996.
- [89] J. Ouyang, Q. Li et G. El Fakhri, "Magnetic resonance-based motion correction for positron emission tomography imaging," *Semin Nucl Med*, vol. 43, no. 1, pp. 60–67, 2013.
- [90] K. J. Friston, A. P. Holmes, J. B. Poline, P. J. Grasby, S. C. Williams, R. S. Frackowiak et R. Turner, "Analysis of fMRI time-series revisited," *Neuroimage*, vol. 2, no. 1, pp. 45–53, 1995.
- [91] A. Ardeshtir Goshtasby, *2-D and 3-D Image Registration : for Medical, Remote Sensing, and Industrial Applications*, Wiley, 2005.
- [92] J. P. Pluim, J. B. Maintz et M. A. Viergever, "Mutual-information-based registration of medical images : a survey," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 22, no. 8, pp. 986–1004, 2003.
- [93] Laurent Risser, "Recalage d'images par minimisation de l'information mutuelle," .
- [94] Mathieu Rubeaux, *Approximation de l'Information Mutuelle basée sur le développement d'Edgeworth : application au recalage d'images médicales*, thèse de doctorat, Université Rennes 1, 2011.
- [95] Jamaledine Atif, *Recalage non-rigide multimodal des images radiologiques par information mutuelle quadratique normalisée*, thèse de doctorat, Université Paris-sud 11, 2004.
- [96] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Radiotraceur>.
- [97] Daniel Struhl, *Correction du volume partiel en tomographie émission de positons : applications à l'étude des pathologies neurodégénératives*, thèse de doctorat, Université Paris-sud 11, 2000.
- [98] C. K. Hoh, R. A. Hawkins, J. A. Glaspy, M. Dahlbom, N. Y. Tse, E. J. Hoffman, C. Schiepers, Y. Choi, S. Rege et E. Nitzsche, "Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 17, no. 4, pp. 582–589, 1993.
- [99] J. W. Fletcher, B. Djulbegovic, H. P. Soares, B. A. Siegel, V. J. Lowe, G. H. Lyman, R. E. Coleman, R. Wahl, J. C. Paschold, N. Avril, L. H. Einhorn, W. W. Suh, D. Samson, D. Delbeke, M. Gorman et A. F. Shields, "Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology," *J. Nucl. Med.*, vol. 49, no. 3, pp. 480–508, 2008.
- [100] M. E. Juweid et B. D. Cheson, "Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 5, pp. 496–507, 2006.
- [101] Sung-Cheng. Huang, Michael E. Phelps, Edward J. Hoffman, K. Sideris, C. Selin et D. E. Kuhl, "Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man," *Amer. J. Physiol.*, vol. 238, pp. E69–E82, 1980.

- [102] D. E. Kuhl, E. J. Metter, W. H. Riege et M. E. Phelps, "Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the [18F]fluorodeoxyglucose method," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 2, no. 2, pp. 163–171, 1982.
- [103] R. Duara, C. Grady, J. Haxby, M. Sundaram, N. R. Cutler, L. Heston, A. Moore, N. Schlageter, S. Larson et S. I. Rapoport, "Positron emission tomography in Alzheimer's disease," *Neurology*, vol. 36, no. 7, pp. 879–887, 1986.
- [104] David E. Kuhl, E. Jeffery Metter et Walter H. Riege *et al.*, "Patterns of cerebral glucose utilization in Parkinson's disease and Huntington's disease," *Annals of Neurology*, vol. 15, pp. S119–S125, 1983.
- [105] C. K. Hoh, "Clinical use of FDG PET," *Nucl. Med. Biol.*, vol. 34, no. 7, pp. 737–742, 2007.
- [106] Mehdi Boroujerdi, *Pharmacokinetics : Principles and Applications*, McGraw-Hill, 2002.
- [107] J. Logan, A. P. Wolf, C. Y. Shiue et J. S. Fowler, "Kinetic modeling of receptor-ligand binding applied to positron emission tomographic studies with neuroleptic tracers," *J. Neurochem.*, vol. 48, no. 1, pp. 73–83, 1987.
- [108] R. N. Upton, "A model of the first pass passage of drugs from i.v. injection site to the heart—parameter estimates for lignocaine in the sheep," *Br J Anaesth*, vol. 77, no. 6, pp. 764–772, 1996.
- [109] R. N. Gunn, S. R. Gunn et V. J. Cunningham, "Positron emission tomography compartmental models," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 21, no. 6, pp. 635–652, 2001.
- [110] S. S. Kety et C. F. Schmidt, "THE NITROUS OXIDE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN MAN : THEORY, PROCEDURE AND NORMAL VALUES," *J. Clin. Invest.*, vol. 27, no. 4, pp. 476–483, 1948.
- [111] M. A. Mintun, M. E. Raichle, M. R. Kilbourn, G. F. Wooten et M. J. Welch, "A quantitative model for the in vivo assessment of drug binding sites with positron emission tomography," *Ann. Neurol.*, vol. 15, no. 3, pp. 217–227, 1984.
- [112] L. Sokoloff, M. Reivich, C. Kennedy, M. H. DesRosiers, C. S. Patlak, K. D. Pettigrew, D. Kakurada et M. Shinohara, "The [¹⁴C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat," *J. Neurochem.*, vol. 28, pp. 897–916, 1977.
- [113] A. A. Lammertsma, C. J. Bench, S. P. Hume, S. Osman, K. Gunn, D. J. Brooks et R. S. Frackowiak, "Comparison of methods for analysis of clinical [¹¹C]raclopride studies," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 16, pp. 42–52, 1996.

- [114] A. A. Lammertsma et S. P. Hume, "Simplified reference tissue model for PET receptor studies," *Neuroimage*, vol. 4, pp. 153–158, 1996.
- [115] Dagan Feng, Koon-Pong Wong, Chi-Ming Wu et Wan-Chi Siu, "A technique for extracting physiological parameters and the required input function simultaneously from PET image measurements : theory and simulation study," *IEEE Trans. on Inform. Tech. in Biomed.*, vol. 1, no. 4, pp. 243–254, 1997.
- [116] M. E. Phelps, S. C. Huang, E. J. Hoffman, C. Selin, L. Sokoloff et D. E. Kuhl, "Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (^{18}F)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose : Validation of method," *Ann. Neurol.*, vol. 6, pp. 371–388, 1979.
- [117] S. Okazumi, K. Isono, K. Enomoto, T. Kikuchi, M. Ozaki, H. Yamamoto, H. Hayashi, T. Asano et M. Ryu, "Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET : characterization of tumor and assessment of effect of treatment," *J. Nucl. Med.*, vol. 33, no. 3, pp. 333–339, 1992.
- [118] K. Schmidt, G. Lucignani, R. M. Moresco, G. Rizzo, M. C. Gilardi, C. Messa, F. Colombo, F. Fazio et L. Sokoloff, "Errors introduced by tissue heterogeneity in estimation of local cerebral glucose utilization with current kinetic models of the [^{18}F]fluorodeoxyglucose method," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 12, no. 5, pp. 823–834, 1992.
- [119] M. Piert, R. A. Koeppe, B. Giordani, S. Berent et D. E. Kuhl, "Diminished glucose transport and phosphorylation in Alzheimer's disease determined by dynamic FDG-PET," *J. Nucl. Med.*, vol. 37, pp. 201–208, 1996.
- [120] S. S. Gambhir, M. Schwaiger, S. C. Huang, J. Krivokapich, H. R. Schelbert, C. A. Nienaber et M. E. Phelps, "Simple noninvasive quantification method for measuring myocardial glucose utilization in humans employing positron emission tomography and fluorine-18 deoxyglucose," *J. Nucl. Med.*, vol. 30, pp. 359–366, 1989.
- [121] Y. H. Fang et R. F. Muzic, "Spillover and partial-volume correction for image-derived input functions for small-animal ^{18}F -FDG PET studies," *J. Nucl. Med.*, vol. 49, no. 4, pp. 606–614, 2008.
- [122] H. M. Wu, G. Sui, C. C. Lee, M. L. Prins, W. Ladno, H. D. Lin, A. S. Yu, M. E. Phelps et S. C. Huang, "In vivo quantitation of glucose metabolism in mice using small-animal PET and a microfluidic device," *J. Nucl. Med.*, vol. 48, no. 5, pp. 837–845, 2007.
- [123] G. Z. Ferl, X. Zhang, H. M. Wu, M. C. Kreissl et S. C. Huang, "Estimation of the ^{18}F -FDG input function in mice by use of dynamic small-animal PET and minimal blood sample data," *J. Nucl. Med.*, vol. 48, no. 12, pp. 2037–2045, 2007.
- [124] J. S. Lee, K. H. Su, J. C. Lin, Y. T. Chuang, H. S. Chueh, R. S. Liu, S. J. Wang et J. C. Chen, "A novel blood-cell-two-compartment model for transferring a whole blood time activity curve to plasma in rodents," *Comput Methods Programs Biomed.*, vol. 92, no. 3, pp. 299–304, 2008.

- [125] P. Zanotti-Fregonara, K. Chen, J. S. Liow, M. Fujita et R. B. Innis, "Image-derived input function for brain PET studies : many challenges and few opportunities," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 31, no. 10, pp. 1986–1998, 2011.
- [126] H. Ito, M. Koyama, R. Goto, R. Kawashima, S. Ono, H. Atsumi, K. Ishii et H. Fukuda, "Cerebral blood flow measurement with iodine-123-IMP SPECT, calibrated standard input function and venous blood sampling," *J. Nucl. Med.*, vol. 36, no. 12, pp. 2339–2342, 1995.
- [127] A. Hahn, L. Nics, P. Baldinger, J. Ungersbock, P. Dolliner, R. Frey, W. Birkfellner, M. Mitterhauser, W. Wadsak, G. Karanikas, S. Kasper et R. Lanzenberger, "Combining image-derived and venous input functions enables quantification of serotonin-1A receptors with [carbonyl-11C]WAY-100635 independent of arterial sampling," *Neuroimage*, vol. 62, no. 1, pp. 199–206, 2012.
- [128] R. Todd Ogden, Francesca Zanderigo, Stephen Choy, J. John Mann et Ramin V. Parsey, "Simultaneous estimation of input functions : an empirical study," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2009.
- [129] H. Greuter, M. Lubberink, N. H. Hendrikse, A. A. Van der Veldt, Y. Wong, R. Schuit, A. D. Windhorst, R. Boellaard et A. A. Lammertsma, "Venous versus arterial blood samples for plasma input pharmacokinetic analysis of different radiotracer PET studies," dans *Annual meeting of the Society of Nuclear Medicine*, 2011.
- [130] P. Zanotti-Fregonara, R. Maroy, M. A. Peyronneau, R. Trebossen et M. Bottlaender, "Minimally invasive input function for 2-18F-fluoro-A-85380 brain PET studies," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 39, no. 4, pp. 651–659, 2012.
- [131] Finbarr O'Sullivan, Jian Huang, Niall Fitzgerald, Mark Muzi et Kenneth A. Krohn, "Improvement of the Geometric Transfer Matrix method for Partial Volume Effect correction in 11C-PE2I PET brain images," dans *Annual meeting of the Society of Nuclear Medicine*, 2011.
- [132] N. Sadato, T. Tsuchida, S. Nakaumra, A. Waki, H. Uematsu, N. Takahashi, N. Hayashi, Y. Yonekura et Y. Ishii, "Non-invasive estimation of the net influx constant using the standardized uptake value for quantification of FDG uptake of tumours," *Eur J Nucl Med*, vol. 25, no. 6, pp. 559–564, 1998.
- [133] T. Monden, N. Kudomi, Y. Sasakawa, Y. Yamamoto, N. Kawai et Y. Nishiyama, "Shortening the duration of [18F]FDG PET brain examination for diagnosis of brain glioma," *Mol Imaging Biol*, vol. 13, pp. 754–758, 2011.
- [134] W. Romer, A. R. Hanauske, S. Ziegler, R. Thodtmann, W. Weber, C. Fuchs, W. Enne, M. Herz, C. Nerl, M. Garbrecht et M. Schwaiger, "Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma : assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose," *Blood*, vol. 91, no. 12, pp. 4464–4471, 1998.
- [135] H. M. Wu, M. Bergsneider, T. C. Glenn, E. Yeh, D. A. Hovda, M. E. Phelps et S. C. Huang, "Measurement of the global lumped constant for 2-deoxy-2-

- [18F]fluoro-D-glucose in normal human brain using [15O]water and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging. A method with validation based on multiple methodologies,” *Mol Imaging Biol*, vol. 5, no. 1, pp. 32–41, 2003.
- [136] M. M. Graham, M. Muzi, A. M. Spence, F. O’Sullivan, T. K. Lewellen, J. M. Link et K. A. Krohn, “The FDG lumped constant in normal human brain,” *J. Nucl. Med.*, vol. 43, no. 9, pp. 1157–1166, 2002.
- [137] D. Feng, S. C. Huang et X. Wang, “Models for computer simulation studies of input function for tracer kinetics modeling with positron emission tomography,” *Int. J. Biomed. Comput.*, vol. 32, pp. 95–110, 1993.
- [138] T. Shiozaki, N. Sadato, M. Senda, K. Ishii, T. Tsuchida, Y. Yonekura, H. Fukuda et J. Konishi, “Noninvasive estimation of FDG input function for quantification of cerebral metabolic rate of glucose : optimization and multicenter evaluation,” *J. Nucl. Med.*, vol. 41, pp. 1612–1618, 2000.
- [139] M. Naganawa, Y. Kimura, K. Ishii, K. Oda, K. Ishiwata et A. Matani, “Extraction of a plasma time-activity curve from dynamic brain PET images based on independent component analysis,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 52, pp. 201–210, 2005.
- [140] N. Kudomi, L. Slimani, M. J. Jarvisalo, J. Kiss, R. Lautamaki, G. A. Naum, T. Savunen, J. Knuuti, H. Iida, P. Nuutila et P. Iozzo, “Non-invasive estimation of hepatic blood perfusion from [(15)O]–H₂O PET images using tissue-derived arterial and portal input functions,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 35, pp. 1899–1911, 2008.
- [141] C. Burger et A. Buck, “Tracer kinetic modelling of receptor data with mathematical metabolite correction,” *Eur J Nucl Med*, vol. 23, no. 5, pp. 539–545, 1996.
- [142] M. A. Kropholler, R. Boellaard, A. Schuitemaker, H. Folkersma, B. N. van Berckel et A. A. Lammertsma, “Evaluation of reference tissue models for the analysis of [11C](R)-PK11195 studies,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 26, pp. 1431–1441, 2006.
- [143] Y. Su et K. I. Shoghi, “Wavelet denoising in voxel-based parametric estimation of small animal PET images : a systematic evaluation of spatial constraints and noise reduction algorithms,” *Phys Med Biol*, vol. 53, pp. 5899–5915, 2008.
- [144] G. El Fakhri, A. Sitek, R. E. Zimmerman et J. Ouyang, “Generalized five-dimensional dynamic and spectral factor analysis,” *Med Phys*, vol. 33, no. 4, pp. 1016–1024, 2006.
- [145] A. Sitek, G. T. Gullberg et R. H. Huesman, “Correction for ambiguous solutions in factor analysis using a penalized least squares objective,” *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 21, no. 3, pp. 216–225, 2002.
- [146] Qi X.-L., X.-W. Yu, P. Burns, M. Henkelman et G. Wright, “Blood volume fraction (BVF) and characteristics of vascular growth in VX2 tumor measured

- by MRI, Ultrasound and Micro-CT,” dans *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 11, 2004.
- [147] J. E. Mourik, M. Lubberink, A. Schuitemaker, N. Tolboom, B. N. van Berckel, A. A. Lammertsma et R. Boellaard, “Image-derived input functions for PET brain studies,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 36, pp. 463–471, 2009.
 - [148] Y. T. Hong, J. S. Beech, R. Smith, J. C. Baron et T. D. Fryer, “Parametric mapping of [18F]fluoromisonidazole positron emission tomography using basis functions,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 31, pp. 648–657, 2011.
 - [149] http://www.turkupetcentre.fi/index.php?option=com_content&view=article&id=245&Itemid=104&lang=en.
 - [150] R. L. Grubb, M. E. Raichle, C. S. Higgins et J. O. Eichling, “Measurement of regional cerebral blood volume by emission tomography,” *Ann. Neurol.*, vol. 4, no. 4, pp. 322–328, 1978.
 - [151] W. R. Martin, W. J. Powers et M. E. Raichle, “Cerebral blood volume measured with inhaled C15O and positron emission tomography,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 7, no. 4, pp. 421–426, 1987.
 - [152] S. P. Hume, R. Myers, P. M. Bloomfield, J. Opacka-Juffry, J. E. Cremer, R. G. Ahier, S. K. Luthra, D. J. Brooks et A. A. Lammertsma, “Quantitation of carbon-11-labeled raclopride in rat striatum using positron emission tomography,” *Synapse*, vol. 12, pp. 47–54, 1992.
 - [153] L. Farde, L. Eriksson, G. Blomquist et C. Halldin, “Kinetic analysis of central [11C]raclopride binding to D2-dopamine receptors studied by PET—a comparison to the equilibrium analysis,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 9, no. 5, pp. 696–708, 1989.
 - [154] R. N. Gunn, A. A. Lammertsma, S. P. Hume et V. J. Cunningham, “Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model,” *Neuroimage*, vol. 6, pp. 279–287, 1997.
 - [155] U. M. Klumpers, D. J. Veltman, R. Boellaard, E. F. Comans, C. Zuketto, M. Yaqub, J. E. Mourik, M. Lubberink, W. J. Hoogendijk et A. A. Lammertsma, “Comparison of plasma input and reference tissue models for analysing [(11)C]flumazenil studies,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 28, pp. 579–587, 2008.
 - [156] G. Rizzo, M. Veronese, P. Zanotti-Fregonara et A. Bertoldo, “Voxelwise quantification of [(11)C](R)-rolipram PET data : a comparison between model-based and data-driven methods,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2013.
 - [157] Mustafa E. Kamasak, Charles A. Bouman, Evan D. Morris et Ken Sauer, “Parametric reconstruction of kinetic PET data with plasma function estimation,” dans *Computational Imaging III*, 2005, pp. 293–304.
 - [158] A. Gjedde, “Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs in vivo : a re-examination,” *Brain Res.*, vol. 257, no. 2, pp. 237–274, 1982.

- [159] C. S. Patlak, R. G. Blasberg et J. D. Fenstermacher, “Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–7, 1983.
- [160] D. A. Mankoff, A. F. Shields, M. M. Graham, J. M. Link et K. A. Krohn, “A graphical analysis method to estimate blood-to-tissue transfer constants for tracers with labeled metabolites,” *J. Nucl. Med.*, vol. 37, pp. 2049–2057, 1996.
- [161] K. Mori, K. Schmidt, T. Jay, E. Palombo, T. Nelson, G. Lucignani, K. Pettigrew, C. Kennedy et L. Sokoloff, “Optimal duration of experimental period in measurement of local cerebral glucose utilization with the deoxyglucose method,” *J. Neurochem.*, vol. 54, pp. 307–319, 1990.
- [162] D. L. Chen, M. A. Mintun et D. P. Schuster, “Comparison of methods to quantitate 18F-FDG uptake with PET during experimental acute lung injury,” *J. Nucl. Med.*, vol. 45, pp. 1583–1590, 2004.
- [163] S. Eberl, A. R. Anayat, R. R. Fulton, P. K. Hooper et M. J. Fulham, “Evaluation of two population-based input functions for quantitative neurological FDG PET studies,” *Eur J Nucl Med*, vol. 24, no. 3, pp. 299–304, 1997.
- [164] H. Guo, R. A. Renaut et K. Chen, “An input function estimation method for FDG-PET human brain studies,” *Nucl. Med. Biol.*, vol. 34, pp. 483–492, 2007.
- [165] Y. Su et K. I. Shoghi, “Single-input-dual-output modeling of image-based input function estimation,” *Mol Imaging Biol*, vol. 12, pp. 286–294, 2010.
- [166] M. C. Schabel, J. U. Fluckiger et E. V. DiBella, “A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI : I. Simulations,” *Phys Med Biol*, vol. 55, pp. 4783–4806, 2010.
- [167] <http://www.turkupetcentre.net/reports/tpcmod0010.pdf>.
- [168] U. Simoncic et R. Jeraaj, “Cumulative input function method for linear compartmental models and spectral analysis in PET,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 31, pp. 750–756, 2011.
- [169] N. Kudomi, H. Watabe, K. M. Kim, T. Hayashi, K. Hayashida et H. Iida, “Model-based noninvasive estimation of arterial input function from dynamic [H2](15)O PET images,” dans *Proc. IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*, 2002, pp. 1559–1561.
- [170] N. Kudomi, M. J. Jarvisalo, J. Kiss, R. Borra, A. Viljanen, T. Viljanen, T. Savunen, J. Knuuti, H. Iida, P. Nuutila et P. Iozzo, “Non-invasive estimation of hepatic glucose uptake from [(18)F]-FDG PET images using tissue-derived input functions,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009.
- [171] M. E. Phelps, J. C. Maziotta et H. R. Schelbert, *Positron Emission Tomography and Autoradiography, Principles and Applications for the brain and heart*, chapter 7, Raven Press, 1986.
- [172] H. N. Greuter, R. Boellaard, A. van Lingen, E. J. Franssen et A. A. Lamertsma, “Measurement of 18F-FDG concentrations in blood samples : comparison of direct calibration and standard solution methods,” *J Nucl Med Technol*, vol. 31, no. 4, pp. 206–209, 2003.

- [173] K. Wakita, Y. Imahori, T. Ido, R. Fujii, H. Horii, M. Shimizu, S. Nakajima, K. Mineura, T. Nakamura et T. Kanatsuna, "Simplification for measuring input function of FDG PET : investigation of 1-point blood sampling method," *J. Nucl. Med.*, vol. 41, pp. 1484–1490, 2000.
- [174] R. L. Phillips, C. Y. Chen, D. F. Wong et E. D. London, "An improved method to calculate cerebral metabolic rates of glucose using PET," *J. Nucl. Med.*, vol. 36, no. 9, pp. 1668–1679, 1995.
- [175] G. L. Chan, K. S. Morrison, J. E. Holden et T. J. Ruth, "Plasma L-[18F]6-fluorodopa input function : a simplified method," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 12, no. 5, pp. 881–884, 1992.
- [176] http://en.wikipedia.org/wiki/File:Well_counter.jpg.
- [177] Michael M. Graham, "Physiologic smoothing of blood time-activity curves for PET data analysis," *The Journal of Nuclear Medicine*, vol. 38, no. 7, pp. 1161–1168, 1997.
- [178] B. A. Everett, M. A. Oquendo, A. Abi-Dargham, M. S. Nobler, D. P. Devanand, S. H. Lisanby, J. J. Mann et R. V. Parsey, "Safety of radial arterial catheterization in PET research subjects," *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. 10, pp. 1742, 2009.
- [179] V. L. Clark et J. A. Kruse, "Arterial catheterization," *Crit Care Clin*, vol. 8, no. 4, pp. 687–697, 1992.
- [180] B. C. Campion, R. L. Frye, J. R. Pluth, J. F. Fairbairn et G. D. Davis, "Arterial complications of retrograde brachial arterial catheterization : a prospective study," *Mayo Clin Proc*, vol. 46, pp. 589–592, 1971.
- [181] R. Hall, "Vascular injuries resulting from arterial puncture of catheterization," *Br J Surg*, vol. 58, no. 7, pp. 513–516, 1971.
- [182] H. I. Machleder, J. P. Sweeney et W. F. Barker, "Pulseless arm after brachial-artery catheterisation," *Lancet*, vol. 1, no. 7747, pp. 407–409, 1972.
- [183] D. Vriens, L. F. de Geus-Oei, W. J. Oyen et E. P. Visser, "A curve-fitting approach to estimate the arterial plasma input function for the assessment of glucose metabolic rate and response to treatment," *J. Nucl. Med.*, vol. 50, pp. 1933–1939, 2009.
- [184] B. Scheer, A. Perel et U. J. Pfeiffer, "Clinical review : complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine," *Crit Care*, vol. 6, no. 3, pp. 199–204, 2002.
- [185] M. E. Kamasak, C. A. Bouman, E. D. Morris et K. Sauer, "Direct reconstruction of kinetic parameter images from dynamic PET data," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 24, no. 5, pp. 636–650, 2005.
- [186] J. Correia, "A bloody future for clinical PET?," *J. Nucl. Med.*, vol. 33, no. 4, pp. 620–622, 1992.

- [187] M. Bentourkia et H. Zaidi, "Tracer kinetic modeling in nuclear medicine : theory and applications," dans *Quantitative analysis in nuclear medicine imaging*, H. Zaidi, Ed., pp. 391–413. New York : Springer, first edition, 2005.
- [188] H. Iida, I. Kanno, S. Miura, M. Murakami, K. Takahashi et K. Uemura, "Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H₂(15)O autoradiography and positron emission tomography, with respect to the dispersion of the input function," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 6, no. 5, pp. 536–545, 1986.
- [189] L. Eriksson et I. Kanno, "Blood sampling devices and measurements," *Med Prog Technol*, vol. 17, no. 3-4, pp. 249–257, 1991.
- [190] H. Iida, S. Higano, N. Tomura, F. Shishido, I. Kanno, S. Miura, M. Murakami, K. Takahashi, H. Sasaki et K. Uemura, "Evaluation of regional differences of tracer appearance time in cerebral tissues using [15O] water and dynamic positron emission tomography," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 8, no. 2, pp. 285–288, 1988.
- [191] I. Kanno, H. Iida, S. Miura, M. Murakami, K. Takahashi, H. Sasaki, A. Inugami, F. Shishido et K. Uemura, "A system for cerebral blood flow measurement using an H₂15O autoradiographic method and positron emission tomography," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 7, no. 2, pp. 143–153, 1987.
- [192] N. Kudomi, E. Choi, H. Watabe, K. M. Kim, M. Shidahara, M. Ogawa et al., "Development of a GSO detector assembly for a continuous blood sampling system," *IEEE Trans Nucl Sci.*, vol. 50, pp. 70–73, 2003.
- [193] U. Ruotsalainen, M. Raitakari, P. Nuutila, V. Oikonen, H. Sipila, M. Teras, M. J. Knuuti, P. M. Bloomfield et H. Iida, "Quantitative blood flow measurement of skeletal muscle using oxygen-15-water and PET," *J. Nucl. Med.*, vol. 38, no. 2, pp. 314–319, 1997.
- [194] J. R. Votaw et S. D. Shulman, "Performance evaluation of the Pico-Count flow-through detector for use in cerebral blood flow PET studies," *J. Nucl. Med.*, vol. 39, no. 3, pp. 509–515, 1998.
- [195] Xiaoqian Dai, Jie Tian et Zhe Chen, "An Input Function Estimation Method for Dynamic Mouse [18-F]-FDG microPET Studies," dans *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*, 2011.
- [196] N. Sadato, Y. Yonekura, M. Senda, Y. Magata, Y. Iwasaki, N. Matoba, T. Tsuchida, N. Tamaki, H. Fukuyama, H. Shibasaki et J. Konishi, "Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow change with H₂(15)O and positron emission tomography using a mechanical injector and a standard arterial input function," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 12, pp. 703–710, 1993.
- [197] V. Dhawan, J. Conti, M. Mernyk, J. O. Jarden et D. A. Rottenberg, "Accuracy of PET RCBF measurements : effect of time shift between blood and brain radioactivity curves," *Phys Med Biol*, vol. 31, no. 5, pp. 507–514, 1986.

- [198] M. Reinhardt, M. Beu, H. Vosberg, H. Herzog, A. Hubinger, H. Reinauer et H. W. Muller-Gartner, "Quantification of glucose transport and phosphorylation in human skeletal muscle using FDG PET," *J. Nucl. Med.*, vol. 40, pp. 977–985, 1999.
- [199] D. L. Alexoff, C. Shea, J. S. Fowler, P. King, S. J. Gatley, D. J. Schlyer et A. P. Wolf, "Plasma input function determination for PET using a commercial laboratory robot," *Nucl. Med. Biol.*, vol. 22, pp. 893–904, 1995.
- [200] R. Boellaard, A. van Lingen et A. A. Lammertsma, "Experimental and clinical evaluation of iterative reconstruction (OSEM) in dynamic PET : quantitative characteristics and effects on kinetic modeling," *J. Nucl. Med.*, vol. 42, no. 5, pp. 808–817, 2001.
- [201] A. P. van der Weerd, L. J. Klein, C. A. Visser, F. C. Visser et A. A. Lammertsma, "Use of arterialised venous instead of arterial blood for measurement of myocardial glucose metabolism during euglycaemic-hyperinsulinaemic clamping," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 29, pp. 663–669, 2002.
- [202] Koon-Pong Wong, Dagan Feng, Steven R. Meikle et Michael J. Fulham, "Simultaneous estimation of physiological parameters and the input function – *In vivo* PET data," *IEEE Trans. on Inform. Tech. in Biomed.*, vol. 5, no. 1, pp. 67–76, 2001.
- [203] A. P. van der Weerd, L. J. Klein, R. Boellaard, C. A. Visser, F. C. Visser et A. A. Lammertsma, "Image-derived input functions for determination of MRGlu in cardiac (18)F-FDG PET scans," *J. Nucl. Med.*, vol. 42, pp. 1622–1629, 2001.
- [204] J. E. Litton et L. Eriksson, "Transcutaneous measurement of the arterial input function in positron emission tomography," *IEEE Transactions Nuclear Sci.*, vol. 37, pp. 627–628, 1990.
- [205] L. F. de Geus-Oei, E. P. Visser, P. F. Krabbe, B. A. van Hoorn, E. B. Koenders, A. T. Willemsen, J. Pruim, F. H. Corstens et W. J. Oyen, "Comparison of image-derived and arterial input functions for estimating the rate of glucose metabolism in therapy-monitoring 18F-FDG PET studies," *J. Nucl. Med.*, vol. 47, no. 6, pp. 945–949, 2006.
- [206] T. Ohtake, N. Kosaka, T. Watanabe, I. Yokoyama, T. Moritan, M. Masuo, M. Iizuka, K. Kozeni, T. Momose et S. Oku, "Noninvasive method to obtain input function for measuring tissue glucose utilization of thoracic and abdominal organs," *J. Nucl. Med.*, vol. 32, no. 7, pp. 1432–1438, 1991.
- [207] N. Krak, J. van der Hoeven, O. Hoekstra, J. Twisk, E. van der Wall et A. Lammertsma, "Blood flow and glucose metabolism in stage IV breast cancer : heterogeneity of response during chemotherapy," *Mol Imaging Biol*, vol. 10, no. 6, pp. 356–363, 2008.
- [208] L. G. Strauss, D. Koczan, S. Klippel, L. Pan, C. Cheng, S. Willis, U. Haberkorn et A. Dimitrakopoulou-Strauss, "Impact of angiogenesis-related gene expression

- on the tracer kinetics of ^{18}F -FDG in colorectal tumors,” *J. Nucl. Med.*, vol. 49, no. 8, pp. 1238–1244, 2008.
- [209] V. Dhawan, S. Takikawa, W. Robeson, P. Spetsieris, T. Chaly, R. Dahl, I. Zanzi, D. Bandyopadhyay, D. Margouleff et D. Eidelberg, “Quantitative brain FDG/PET studies using dynamic aortic imaging,” *Phys Med Biol*, vol. 39, no. 9, pp. 1475–1487, 1994.
 - [210] K. P. Lin, S. C. Huang, Y. Choi, R. C. Brunken, H. R. Schelbert et M. E. Phelps, “Correction of spillover radioactivities for estimation of the blood time-activity curve from the imaged LV chamber in cardiac dynamic FDG PET studies,” *Phys Med Biol*, vol. 40, no. 4, pp. 629–642, 1995.
 - [211] E. H. Elzinga, C. J. van der Laken, E. F. Comans, R. Boellaard, O. S. Hoekstra, B. A. Dijkmans, A. A. Lammertsma et A. E. Voskuyl, “ ^{18}F -FDG PET as a tool to predict the clinical outcome of infliximab treatment of rheumatoid arthritis : an explorative study,” *J. Nucl. Med.*, vol. 52, pp. 77–80, 2011.
 - [212] R. H. Huesman et B. M. Mazoyer, “Kinetic data analysis with a noisy input function,” *Phys Med Biol*, vol. 32, pp. 1569–1579, 1987.
 - [213] E. Henze, S. C. Huang, O. Ratib, E. Hoffman, M. E. Phelps et H. R. Schelbert, “Measurement of regional tissue and blood-pool radiotracer concentrations from serial tomographic images of the heart,” *J. Nucl. Med.*, vol. 24, pp. 987–996, 1983.
 - [214] I. N. Weinberg, S. C. Huang, E. J. Hoffman, L. Araujo, C. Nienaber, M. Grover-McKay, M. Dahlbom et H. Schelbert, “Validation of PET-acquired input functions for cardiac studies,” *J. Nucl. Med.*, vol. 29, no. 2, pp. 241–247, 1988.
 - [215] X. Li, D. Feng, K. P. Lin et S. C. Huang, “Estimation of myocardial glucose utilisation with PET using the left ventricular time-activity curve as a non-invasive input function,” *Med Biol Eng Comput*, vol. 36, pp. 112–117, 1998.
 - [216] E. Croteau, É. Lavallée, S. M. Labbe, L. Hubert, F. Pifferi, J. A. Rousseau, S. C. Cunnane, A. C. Carpentier, R. Lecomte et F. Bénard, “Image-derived input function in dynamic human PET/CT : methodology and validation with ^{11}C -acetate and ^{18}F -fluorothioheptadecanoic acid in muscle and ^{18}F -fluorodeoxyglucose in brain,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010.
 - [217] G. Germano, B. C. Chen, S. C. Huang, S. S. Gambhir, E. J. Hoffman et M. E. Phelps, “Use of the abdominal aorta for arterial input function determination in hepatic and renal PET studies,” *J. Nucl. Med.*, vol. 33, no. 4, pp. 613–620, 1992.
 - [218] K.-M. Kim, H. Watabe, M. Shidahara, J.-Y. Ahn, S. Choi, N. Kudomi, K. Hayashida, Y. Miyake et H. Iida, “Noninvasive estimation of cerebral blood flow using image-derived carotid input function in $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ dynamic PET,” dans *Nuclear Science Symposium Conference Record, IEEE*, 2001, pp. 1282–1285.
 - [219] P. Zanotti-Fregonara, R. Maroy, F. Sureau, C. Comtat, S. Jan, A. Syrota et R. Trébossen, “Noninvasive quantification of the cerebral metabolic rate of

- (18)F-FDG in dynamic brain PET studies using an image-derived input function [abstract] ,” *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 34(Suppl 2), pp. S113, 2007.
- [220] L. M. Wahl, M. C. Asselin et C. Nahmias, “Regions of interest in the venous sinuses as input functions for quantitative PET,” *J. Nucl. Med.*, vol. 40, no. 10, pp. 1666–1675, 1999.
- [221] Eleonora Vanzi, Valentina Berti, Ilaria Freddi, Cristina Polito, Giannetto Comis et Alberto Pupi, “Sokoloff and Patlak methods for CMRGlu quantification with aortic image-derived input function : a feasibility study,” dans *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*, 2011.
- [222] M. N. Tantawy et T. E. Peterson, “Simplified [18F]FDG image-derived input function using the left ventricle, liver, and one venous blood sample,” *Mol Imaging*, vol. 9, pp. 76–86, 2010.
- [223] Tobias Schroeder, Marcos F. Vidal Melo, Guido Musch, R. Scott Harris, Jose G. Venegas et Tilo Winkler, “Image-derived input function for assessment of [(18)F]FDG uptake by the inflamed lung,” *J. Nucl. Med.*, vol. 48, pp. 1889–1896, 2007.
- [224] Paolo Zanotti-Fregonara, El Mostafa Fadaili, Renaud Maroy, Claude Comtat, Antoine Souloumiac, Sebastien Jan, Maria-Joao Ribeiro, Véronique Gaura, Avner Bar-Hen et Régine Trébossen, “Comparison of eight methods for the estimation of the image-derived input function in dynamic [¹⁸F]-FDG PET human brain studies,” *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 29, pp. 1825–1835, 2009.
- [225] M. C. Schabel, E. V. DiBella, R. L. Jensen et K. L. Salzman, “A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI : II. In vivo results,” *Phys Med Biol*, vol. 55, pp. 4807–4823, 2010.
- [226] K. P. Lin, S. C. Huang, Y. Choi, R. C. Brunken, H. R. Schelbert et M. E. Phelps, “A method for correction myocardium to blood pool spillover in dynamic cardiac PET FDG studies,” *J. Nucl. Med.*, vol. 33, pp. 882, 1992.
- [227] Y. Choi, R. A. Hawkins, S. C. Huang, S. S. Gambhir, R. C. Brunken, M. E. Phelps et H. R. Schelbert, “Parametric images of myocardial metabolic rate of glucose generated from dynamic cardiac PET and 2-[18F]fluoro-2-deoxy-d-glucose studies,” *J. Nucl. Med.*, vol. 32, no. 4, pp. 733–738, 1991.
- [228] K. P. Lin, S. C. Huang, Y. Choi, R. C. Brunken, H. R. Schelbert et M. E. Phelps, “Correction of spillover radioactivities for estimation of the blood time-activity curve from the imaged LV chamber in cardiac dynamic FDG PET studies,” *Phys Med Biol*, vol. 40, no. 4, pp. 629–642, 1995.
- [229] L. W. Locke, S. S. Berr et B. K. Kundu, “Image-derived input function from cardiac gated maximum a posteriori reconstructed PET images in mice,” *Mol Imaging Biol*, vol. 13, pp. 342–347, 2011.

- [230] K. H. Su, J. S. Lee, J. H. Li, Y. W. Yang, R. S. Liu et J. C. Chen, "Partial volume correction of the microPET blood input function using ensemble learning independent component analysis," *Phys Med Biol*, vol. 54, pp. 1823–1846, 2009.
- [231] P. Zanotti-Fregonara, J. S. Liow, M. Fujita, E. Dusch, S. S. Zoghbi, E. Luong, R. Boellaard, V. W. Pike, C. Comtat et R. B. Innis, "Image-derived input function for human brain using high resolution PET imaging with [C](R)-rolipram and [C]PBR28," *PLoS ONE*, vol. 6, no. 2, pp. e17056, 2011.
- [232] P. Zanotti-Fregonara, C. S. Hines, S. S. Zoghbi, J. S. Liow, Y. Zhang, V. W. Pike, W. C. Drevets, A. G. Mallinger, C. A. Zarate, M. Fujita et R. B. Innis, "Population-based input function and image-derived input function for [¹¹C](R)-rolipram PET imaging : methodology, validation and application to the study of major depressive disorder," *Neuroimage*, vol. 63, no. 3, pp. 1532–1541, 2012.
- [233] S. Takikawa, V. Dhawan, P. Spetsieris, W. Robeson, T. Chaly, R. Dahl, D. Margouleff et D. Eidelberg, "Noninvasive quantitative fluorodeoxyglucose PET studies with an estimated input function derived from a population-based arterial blood curve," *Radiology*, vol. 188, no. 1, pp. 131–136, 1993.
- [234] Y. Onishi, Y. Yonekura, S. Nishizawa, F. Tanaka, H. Okazawa, K. Ishizu, T. Fujita, J. Konishi et T. Mukai, "Noninvasive quantification of iodine-123-iodomazenil SPECT," *J. Nucl. Med.*, vol. 37, no. 2, pp. 374–378, 1996.
- [235] T. Tsuchida, N. Sadato, Y. Yonekura, S. Nakamura, N. Takahashi, K. Sugimoto, A. Waki, K. Yamamoto, N. Hayashi et Y. Ishii, "Noninvasive measurement of cerebral metabolic rate of glucose using standardized input function," *J. Nucl. Med.*, vol. 40, no. 9, pp. 1441–1445, 1999.
- [236] C. S. Brock, H. Young, S. Osman, S. K. Luthra, T. Jones et P. M. Price, "Glucose metabolism in brain tumours can be estimated using [18F]2-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and a population-derived input function scaled using a single arterialised venous blood sample," *Int J Oncol*, vol. 26, pp. 1377–1383, 2005.
- [237] P. Zanotti-Fregonara, J. Hirvonen, C. H. Lyoo, S. S. Zoghbi, D. Rallis-Frutos, M. A. Huestis, C. Morse, V. W. Pike et R. B. Innis, "Population-based input function modeling for [(18)F]FMPEP-d 2, an inverse agonist radioligand for cannabinoid CB1 receptors : validation in clinical studies," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 4, pp. e60231, 2013.
- [238] J. Kim, P. Herrero, T. Sharp, R. Laforest, D. J. Rowland, Y. C. Tai, J. S. Lewis et M. J. Welch, "Minimally invasive method of determining blood input function from PET images in rodents," *J. Nucl. Med.*, vol. 47, no. 2, pp. 330–336, 2006.
- [239] J. S. Lee, D. S. Lee, J. Y. Ahn, G. J. Cheon, S. K. Kim, J. S. Yeo, K. Seo, K. S. Park, J. K. Chung et M. C. Lee, "Blind separation of cardiac components and

- extraction of input function from H(2)(15)O dynamic myocardial PET using independent component analysis,” *J. Nucl. Med.*, vol. 42, no. 6, pp. 938–943, 2001.
- [240] B. Bodvarsson, M. Mørkebjerg, LK. Hansen, GM. Knudsen et C. Svarer, “Extraction of time-activity curves from positron emission tomography : K-means clustering or non-negative matrix factorization [abstract],” *Neuroimage*, vol. 31(Suppl 1), pp. S154, 2006.
- [241] H. M. Wu, C. K. Hoh, Y. Choi, H. R. Schelbert, R. A. Hawkins, M. E. Phelps et S. C. Huang, “Factor analysis for extraction of blood time-activity curves in dynamic FDG-PET studies,” *J. Nucl. Med.*, vol. 36, no. 9, pp. 1714–1722, 1995.
- [242] R. Di Paola, J. P. Bazin, F. Aubry, A. Aurengo, F. Cavailloles, J. Y. Herry et E. Kahn, “Handling of dynamic sequences in nuclear medicine,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. NS-29, no. 2, pp. 1310–1321, 1982.
- [243] F. Frouin, J. P. Bazin, M. Di Paola, O. Jolivet et R. Di Paola, “FAMIS : a software package for functional feature extraction from biomedical multidimensional images,” *Comput Med Imaging Graph*, vol. 16, no. 2, pp. 81–91, 1992.
- [244] Y. Su, M. J. Welch et K. I. Shoghi, “The application of maximum likelihood factor analysis (MLFA) with uniqueness constraints on dynamic cardiac microPET data,” *Phys Med Biol*, vol. 52, no. 8, pp. 2313–2334, 2007.
- [245] M. Naganawa, Y. Kimura, T. Nariai, K. Ishii, K. Oda, Y. Manabe, K. Chihara et K. Ishiwata, “Omission of serial arterial blood sampling in neuroreceptor imaging with independent component analysis,” *Neuroimage*, vol. 26, no. 3, pp. 885–890, 2005.
- [246] M. Naganawa, Y. Kimura, M. Mishina, Y. Manabe, K. Chihara, K. Oda, K. Ishii et K. Ishiwata, “Quantification of adenosine A2A receptors in the human brain using [11C]TMSX and positron emission tomography,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 34, no. 5, pp. 679–687, 2007.
- [247] Mika Naganawa, Hideo Tsukada, Hiroyuki Ohba, Kiichi Ishiwata, Chie Seki, Miho Shidahara et Yuichi Kimura, “Omission of Serial Arterial Blood Sampling for Quantitative Analysis of Monkey PET Data using Independent Component Analysis-based Method,” dans *Proc. IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*, 2007, pp. 4510–4512.
- [248] M. Naganawa, Y. Kimura, J. Yano, M. Mishina, M. Yanagisawa, K. Ishii, K. Oda et K. Ishiwata, “Robust estimation of the arterial input function for Logan plots using an intersectional searching algorithm and clustering in positron emission tomography for neuroreceptor imaging,” *Neuroimage*, vol. 40, no. 1, pp. 26–34, 2008.
- [249] F. O’Sullivan, J. Kirrane, M. Muzi, J. N. O’Sullivan, A. M. Spence, D. A. Mankoff et K. A. Krohn, “Kinetic quantitation of cerebral PET-FDG studies

- without concurrent blood sampling : statistical recovery of the arterial input function,” *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 29, pp. 610–624, 2010.
- [250] Yafang Cheng et İmam Şamil Yetik, “Effect of the blood function error on the estimated kinetic parameters with dynamic PET,” dans *Proceedings of the 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI’08)*, 2008, pp. 1585–1588.
 - [251] M. I. Gürelli et C. L. Nikias, “EVAM : An eigenvector-based algorithm for multichannel blind deconvolution of input colored signals,” *IEEE Trans. Signal Processing*, vol. 43, pp. 134–149, 1995.
 - [252] D. Y. Riabkov et E. V. Di Bella, “Blind identification of the kinetic parameters in three-compartment models,” *Phys Med Biol*, vol. 49, pp. 639–664, 2004.
 - [253] E. V. Di Bella, R. Clackdoyle et G. T. Gullberg, “Blind estimation of compartmental model parameters,” *Phys Med Biol*, vol. 44, no. 3, pp. 765–780, 1999.
 - [254] D. Y. Riabkov et E. V. Di Bella, “Estimation of kinetic parameters without input functions : analysis of three methods for multichannel blind identification,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 49, no. 11, pp. 1318–1327, 2002.
 - [255] P. Qiu, Z. J. Wang, K. J. Liu et Z. Szabo, “An activity-subspace approach for estimating the integrated input function and relative distribution volume in PET parametric imaging,” *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, vol. 13, pp. 25–36, 2009.
 - [256] K. W. Chen, S. C. Huang et D. C. Yu, “The effects of measurement errors in the plasma radioactivity curve on parameter estimation in positron emission tomography,” *Phys Med Biol*, vol. 36, pp. 1183–1200, 1991.
 - [257] Koon-Pong Wong, Steven R. Meikle, Dagan Feng et Michael J. Fulham, “Estimation of Input Function and Kinetic Parameters Using Simulated Annealing : Application in a Flow Model,” *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 49(3), pp. 707–713, 2002.
 - [258] Yi Su, Michael J. Welch et Kooresh I. Shoghi, “Single Input Multiple Output (SIMO) Optimization for Input Function Estimation : A Simulation Study,” dans *Proc. IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*, 2007, pp. 4481–4484.
 - [259] L. Yin, R. Yang, M. Gabbouj et Y. Neuvo, “Weighted Median Filters : A Tutorial,” *IEEE Transactions on Circuits and Systems II : Analog and Digital Signal Processing*, vol. 43, pp. 157–192, 1996.
 - [260] http://fr.wikipedia.org/wiki/Méthode_des_moindres_carrés.
 - [261] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Gauss-Newton>.
 - [262] http://fr.wikipedia.org/wiki/Méthode_du_gradient_conjugué.
 - [263] http://fr.wikipedia.org/wiki/Algorithme_de_Levenberg-Marquardt.
 - [264] http://en.wikipedia.org/wiki/Newton's_method_in_optimization.

- [265] William C. Davidon, “Variable Metric Method for Minimization,” *SIAM J. Optim.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–17, 1991.
- [266] S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt et M. P. Vecchi, “Optimization by simulated annealing,” *Science*, vol. 220, no. 4598, pp. 671–680, 1983.
- [267] http://fr.wikipedia.org/wiki/Recuit_simulé.
- [268] <http://www.tony-lambert.fr/these/Images/miniLocalRecuit.png>.
- [269] http://fr.wikipedia.org/wiki/Méthode_de_Nelder-Mead.
- [270] Yafang Cheng et İmam Şamil Yetik, “Propagation of Blood Function Errors to the Estimates of Kinetic Parameters with Dynamic PET,” *Int J Biomed Imaging*, vol. 2011, pp. 234679, 2011.
- [271] J. Logan, J. S. Fowler, N. D. Volkow, Y. S. Ding, G. J. Wang et D. L. Alexoff, “A strategy for removing the bias in the graphical analysis method,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 21, pp. 307–320, 2001.
- [272] D. Wilson et B. Tsui, “Noise properties of filtered-backprojection and ML-EM reconstructed emission tomographic images,” *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 40, no. 4, pp. 1198–1203, 1993.
- [273] S. Jovkar, A. C. Evans, M. Diksic, H. Nakai et Y. L. Yamamoto, “Minimisation of parameter estimation errors in dynamic PET : choice of scanning schedules,” *Phys Med Biol*, vol. 34, pp. 895–908, 1989.
- [274] T. F. Budinger, S. E. Derenzo, W. L. Greenberg, G. T. Gullberg et R. H. Huesman, “Quantitative potentials of dynamic emission computed tomography,” *J. Nucl. Med.*, vol. 19, pp. 309–315, 1978.
- [275] Michel Defrise, Paul E. Kinahan et Christian Michel, “Image Reconstruction Algorithms in PET,” dans *Positron Emission Tomography, Basic Sciences and Clinical Practice*. Springer, 2003.
- [276] M. Ichise, H. Toyama, R. B. Innis et R. E. Carson, “Strategies to improve neuroreceptor parameter estimation by linear regression analysis,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 22, no. 10, pp. 1271–1281, 2002.
- [277] <http://www.turkupetcentre.net/reports/tpcmod0008.pdf>.
- [278] Jonathan Disselhorst, Dennis Vriens, Lioe-Fee de Geus-Oei, Wim Oyen, Cornelis Slump et Eric Visser, “Optimal framing in dynamic FDG-PET,” *J Nucl Med.*, vol. 52, no. Supplement 1, pp. 2035, 2011.
- [279] C. Comtat, P. E. Kinahan, M. Defrise, C. Michel et D. W. Townsend, “Simulating whole-body PET scanning with rapid analytical methods,” dans *1999 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record : 24-30 October 1999, Seattle, Washington, USA. Vol 3. Piscataway, NJ : IEEE*, 2000, pp. 1260–1264.
- [280] E. Dusch, C. Comtat et R. Trébossen, “Simulation-based evaluation of OSEM reconstruction bias on low activity PET data for the HRRT scanner,” dans *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSS/MIC)*, 2009, pp. 2770–2773.

- [281] D. W. Rogers, “Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics,” *Phys Med Biol*, vol. 51, no. 13, pp. 287–301, 2006.
- [282] G. Santin et al., “GATE : a Geant4-based simulation platform for PET, SPECT integrating movement and time management,” *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 50, pp. 1516–1521, 2003.
- [283] S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assie, D. Autret, S. Avner, R. Barbier, M. Bardies, P. M. Bloomfield, D. Brasse, V. Breton, P. Bruyndonckx, I. Buvat, A. F. Chatziioannou, Y. Choi, Y. H. Chung, C. Comtat, D. Donnarieix, L. Ferrer, S. J. Glick, C. J. Groiselle, D. Guez, P. F. Honore, S. Kerhoas-Cavata, A. S. Kirov, V. Kohli, M. Koole, M. Krieguer, D. J. van der Laan, F. Lamare, G. Langeron, C. Lartizien, D. Lazaro, M. C. Maas, L. Maigne, F. Mayet, F. Melot, C. Merheb, E. Pennacchio, J. Perez, U. Pietrzyk, F. R. Rannou, M. Rey, D. R. Schaart, C. R. Schmidtlein, L. Simon, T. Y. Song, J. M. Vieira, D. Visvikis, R. Van de Walle, E. Wieers et C. Morel, “GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT,” *Phys Med Biol*, vol. 49, no. 19, pp. 4543–4561, 2004.
- [284] S. Jan, D. Benoit, E. Becheva, T. Carlier, F. Cassol, P. Descourt, T. Frisson, L. Grevillot, L. Guigues, L. Maigne, C. Morel, Y. Perrot, N. Rehfeld, D. Sarrut, D. R. Schaart, S. Stute, U. Pietrzyk, D. Visvikis, N. Zahra et I. Buvat, “GATE V6 : a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy,” *Phys Med Biol*, vol. 56, no. 4, pp. 881–901, 2011.
- [285] S. Agostinelli et al., “Geant4 - a simulation toolkit,” *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.*, vol. 506, pp. 250–303, 2003.
- [286] J. Allison et al., “Geant4 Developments and applications,” *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 53, pp. 270–278, 2006.
- [287] S. Jan, C. Comtat, D. Strul, G. Santin et R. Trébossen, “Monte Carlo Simulations for the ECAT EXACT HR+ system using GATE,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 52, no. 3, pp. 627–633, 2005.
- [288] K. Mitev, A. Kirov, Y. Madzhunkov, G. Gerganov et I. Kawrakow, “Study of the influence of photon energy cuts on the pet simulation results,” dans *IEEE Nucl. Science Symp. Conf. Record NSS-09*, 2009, pp. 2873–2876.
- [289] <http://www-ccrt.cea.fr/>.
- [290] Audrey Pépin, Simon Stute, Sébastien Jan et Claude Comtat, “Normalization of Monte Carlo PET data using GATE,” dans *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2011, no. 273, pp. 4196–4200.
- [291] J. Lebenberg, A. S. Herard, A. Dubois, J. Daguët, V. Frouin, M. Dhenain, P. Hantraye et T. Delzescaux, “Validation of MRI-based 3D digital atlas registration with histological and autoradiographic volumes : an anatomofunctional transgenic mouse brain imaging study,” *Neuroimage*, vol. 51, no. 3, pp. 1037–1046, 2010.
- [292] www.pmod.com.

- [293] C. Meyer, D.-N. Peligrad et M. Weibrecht, “Assessment of input function distortions on kinetic model parameters in simulated dynamic 82-Rb PET perfusion studies,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, vol. 571, pp. 199–202, 2007.
- [294] <http://cyrille.chagnon.free.fr/NeuroSciences/Images%20cerveau/noyauxgriscentraux.jpg>.
- [295] <http://serendip.brynmawr.edu/bb/kinser/BrainInfo.html>.